

Лечащий Врач

Lechaschi Vrach

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 27 № 12 2024



КАРДИОЛОГИЯ

• Качество жизни при болезнях системы кровообращения • Эндокардит протезированных клапанов и внутрисердечных устройств • Воздействие производственных факторов в нефтехимической промышленности на распространенность болезней сердечно-сосудистой системы • Уровень С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью • Поражение сердца при менингококковой инфекции

• Генетические аспекты неиммунной водянки плода • Акушерские осложнения у пациенток с ветряной оспой • Эмболизация маточных артерий при миоме матки

Страничка педиатра

• Сравнительная оценка эффективности и безопасности индуктора интерферона в комплексной терапии ОРВИ у детей • Тромбоцитопеническая пурпура у ребенка 13 лет

Актуальная тема

• Повышение эффективности эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* • Генерализованный остеоартрит: пути поиска эффективной фармакотерапии • Комплексная терапия атопического дерматита: опыт применения лечебной косметики • Анемия хронических заболеваний: связь с кардиоваскулярной патологией • Сексуальные дисфункции при тревожных расстройствах • Немедикаментозная коррекция психосоматических расстройств

Издается с 1998 года

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных

Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

ISSN 1560 5175



9 771560 451700

Подписные индексы:

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

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 27 № 12 2024

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»», Оригинал-макет, 2024

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 — 26.12.2024 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 «Минин»

Россия, 603003, г. Нижний Новгород, ул. Культуры, д. 11 корп. 2, кв. 120

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

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

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов

в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Лечащий врач».

Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации

правоммерной и корректной рекламы.

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. 27 № 12 2024

CHIEF SCIENTIFIC EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov, Dr. of Sci (Med), Professor

EDITOR IN CHIEF Elena Girutskaya, Lvrach@osp.ru

COMMISSIONING EDITOR Marina Chirkova

SCIENTIFIC EDITOR Irina Kovaleva

CORRECTOR Nataliya Danilova

COMPUTER LAYOUT AND GRAPHICS Tatyana Kyrtykova

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

E-mail: pract@osp.ru

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

PROMOTION DEPARTMENT Galina Blokhina

HEAD OF PROJECT Denis Samsonov

FOUNDER AND PUBLISHER

Open Systems Publishing House LLC

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

Moscow, 127254, Russia

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

© 2024 The original layout. 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 — 26.12.2024

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 «Минин»

ap. 120, 11 b. 2, Kultury str., Nizhny Novgorod, 603003, Russia

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

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

The editorial board is responsible for the placement of advertising materials

within the limits established by the advertising policy of the journal «Lechaschi Vrach».

The editorial board takes all measures established by law to publish legitimate

and correct advertising.

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

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

PRESIDENT Michail Borisov

DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina

COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

О. Н. Минушкин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

А. М. Мкртумян, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Т. Е. Морозова, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины, заведующая кафедрой общей врачебной практики института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Ч. Н. Мустафин, к.м.н., доцент кафедры радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Ю. Г. Мухина, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени акад. В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательской медицинской академии имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Л. С. Намазова-Баранова, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, главный научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Центральной клинической больницы Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательской медицинской академии имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Е. А. Насонов, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

С. В. Недогода, д.м.н., профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работе, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия)

Г. И. Нечаева, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

Г. А. Новик, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени профессора И. М. Воронцова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

С. И. Овчаренко, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. Ю. Овчинников, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. Н. Прилепская, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. А. Ревякина, д.м.н., профессор, заведующая отделением аллергологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)

Е. Б. Рудакова, д.м.н., профессор кафедры Федерального государственного бюджетного учреждения Государственный научный центр Российской Федерации Физический медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России (Москва, Россия), научный консультант отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной перинатальный центр (Балашиха, Россия)

В. М. Свистушкин, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. И. Синопольников, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. С. Скотников, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. В. Смирнов, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика М. Я. Студеникина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательской медицинской академии имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. М. Студеникин, д.м.н., профессор, академик Российской академии естествознания и Международной академии естествознания, невролог Общества с ограниченной ответственностью Научно-практический специализированный медицинский центр «Дрим Клиник» (Москва, Россия)

Ю. Л. Солдатский, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательской медицинской академии имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением оториноларингологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Л. Г. Турбина, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Н. В. Торопцова, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза Минздрава России на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой (Москва, Россия)

Е. Г. Филатова, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Н. В. Чичасова, д.м.н., профессор кафедры ревматологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой (Москва, Россия)

А. Г. Чучалин, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательской медицинской академии имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

М. Н. Шаров, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

М. Н. Шаполин, д.м.н., заместитель декана хирургического факультета, профессор кафедры эндоскопической урологии, уролог высшей квалификационной категории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. Ю. Шило, к.м.н., доцент кафедры нефрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Л. Д. Школьников, д.м.н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

П. Л. Щербakov, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по лечебной работе Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России (Москва, Россия)

Л. А. Щеплягина, д.м.н., профессор кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского

П. А. Щеплев, д.м.н., профессор кафедры урологии факультета повышения квалификации медицинских работников Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской Федерации, главный уролог Московской области

Н. Д. Ющук, д.м.н., профессор, академик РАН, президент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ

З. Ш. Ашуров, д.м.н., профессор, директор Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр наркологии наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Ташкентской медицинской академии, главный нарколог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

В. З. Жалалова, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института (Ташкент, Узбекистан)

Ч. Р. Рагимов, д.м.н., профессор, президент Азербайджанского общества хирургов полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)

А. Ш. Иноятов, д.м.н., профессор, министр здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Н. Фаткулина, д.м.н., профессор, директор института наук здоровья медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)

В. Фейгина, д.м.н., доцент кафедры педиатрии Раттерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)

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. Vladimirov Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E. P. Karpova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after prof. B. V. 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, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

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

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

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

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

O. S. Levin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with the Course of Reflexology and Manual Therapy of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (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 Rus (Moscow, Russia)

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

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

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

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, Cand. of Sci. (Med.), 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 (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. Shatokhin, 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, Cand. of Sci. (Med.), 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 27 № 12 2024

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

Новости

News

Кардиология

Cardiology



9 Достижения, события, факты

9 Achievements, developments, facts

10 Оценка качества жизни пациентов при болезнях системы кровообращения/ О. В. Цверкунова, А. А. Антонова, Г. А. Яманова, Н. В. Маклакова, Е. А. Морозова, С. М. Юсупова, Р. С. Аракельян, П. М. Абдурахимова

10 Assessing the quality of life of patients with diseases of the circulatory system/ O. V. Tsvetkounova, A. A. Antonova, G. A. Yamanova, N. V. Maklakova, E. A. Morozova, S. M. Yusupova, R. S. Arakelyan, P. M. Abdurakhimova

15 Клинические особенности течения инфекционного эндокардита протезированных клапанов и эндокардита внутрисердечных устройств/ В. А. Мосина, И. В. Демко, Л. И. Пелиновская, А. Е. Рязанов, Я. И. Вериги, К. В. Кочкина, К. Ф. Касимова

15 Clinical features of the course of infective endocarditis of prosthetic valves and endocarditis of intracardiac devices/ V. A. Mosina, I. V. Demko, L. I. Pelinovskaya, A. E. Riazanov, Ya. I. Verigo, K. V. Kochkina, K. F. Kasymova

21 Профилактические подходы к анализу неблагоприятного воздействия производственных факторов в нефтехимической промышленности на распространенность болезней сердечно-сосудистой системы и профилактику техногенных чрезвычайных ситуаций/ Н. В. Семенова, А. С. Вьяльцин, С. В. Вьяльцин

21 Preventive approaches to the analysis of the adverse impact of production factors in the petrochemical industry on the prevalence of diseases of the cardiovascular system and prevention of man-made emergencies/ N. V. Semenova, A. S. Vyaltzin, S. V. Vyaltzin

26 Уровень С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от состава тела/ В. И. Шевцова, А. А. Пашкова

26 The level of c-reactive protein in patients with chronic heart failure, depending on body composition/ V. I. Shevcova, A. A. Pashkova

32 Поражение сердца при менингококковой инфекции/ А. А. Гришаева, Л. К. Алимова, А. М. Домкина, Ж. Б. Понежева, В. В. Малеев

32 Heart damage during meningococcal infection/ A. A. Grishaeva, L. K. Alimova, A. M. Domkina, Zh. B. Ponezheva, V. V. Maleev

39 Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа/ И. А. Бондарь, Д. В. Гражданкина, И. П. Краснопевцева

39 Glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus/ I. A. Bondar, D. V. Grazhdankina, I. P. Krasnopevtseva

46 Генетические аспекты неиммунной водянки плода/ Е. А. Саркисян, С. В. Думова, Е. И. Шабельникова, А. А. Фадеева, К. С. Зизюкина, И. Ю. Зяблова, А. П. Хохлова, О. И. Саватеева, Д. М. Мущерова, И. В. Журавлева

46 Genetic aspects of nonimmune hydrops fetalis/ H. A. Sarkisyan, S. V. Dumova, E. I. Shabelnikova, A. A. Fadeeva, K. S. Zizyukina, I. Yu. Zhablova, A. P. Khokhlova, O. I. Savateeva, D. M. Muscherova, I. V. Zhuravleva

Гинекология. Эндокринология

Gynecology. Endocrinology



ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЗДОРОВЬЮ КИШЕЧНИКА



ЗАКОФАЛЬК® NMX – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



Масляная кислота – основной метаболит микрофлоры, источник энергии колоноцитов и регулятор метаболических и сигнальных процессов в кишечнике.



Инулин – природное пищевое волокно, стимулирует рост собственной микрофлоры, источник эндогенной масляной кислоты.



Полимерная мультиматриксная система NMХ – инновационная лекарственная форма доставляет действующие вещества в толстую кишку с высвобождением на всем ее протяжении.



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

Все
о Закофальке
на сайте

www.zacofalk.ru

Реклама

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

	55 Структура акушерских осложнений и перинатальных исходов у пациенток с ветряной оспой/ И. В. Кольцова, Л. Б. Кистенева
	55 Obstetric complications and perinatal outcomes in patients with chickenpox/ I. V. Koltsova, L. B. Kisteneva
	60 Эмболизация маточных артерий при миоме матки — серия клинических случаев/ Д. С. Россолько, Т. И. Прохорович, Ш. С. Джанибекова, В. В. Васильев, М. Н. Павельева
	60 Uterine artery embolisation for uterine myoma — a case series/ D. S. Rossolko, T. I. Prohorovich, Sh. S. Dzhanibekova, V. V. Vasilev, M. N. Pavelyeva
Страничка педиатра	65 Сравнительная оценка эффективности и безопасности индуктора интерферона в комплексной терапии ОРВИ у детей 3-18 лет в амбулаторно-поликлинической практике в период подъема респираторных заболеваний 2023-2024 гг./ М. С. Савенкова, М. П. Савенков, Н. А. Абрамова, Г. Н. Красева, Н. Е. Сенягина, О. С. Поздеева, Н. Л. Иванова, К. Р. Зинатова, Н. Б. Мигачева, О. В. Борисова, Р. М. Файзуллина, Ж. А. Валеева, Е. Н. Ветрова, О. Е. Латышев, Р. В. Душкин, Е. К. Чаликова, К. Р. Душкин
Pediatrician's page	65 Comparative assessment of the effectiveness and safety of an interferon inducer in the complex treatment of viral respiratory tract infections in children aged 3-18 years in real-world practice during the 2023-2024 respiratory disease season/ M. S. Savenkova, M. P. Savenkov, N. A. Abramova, G. N. Kraseva, N. E. Senyagina, O. S. Pozdeeva, N. L. Ivanova, K. R. Zinatova, N. B. Migacheva, O. V. Borisova, R. M. Fayzullina, Zh. A. Valeeva, E. N. Vetrova, O. E. Latyshev, R. V. Dushkin, E. K. Chalikova, K. R. Dushkin
	76 Клинический случай тромбоцитопенической пурпуры у ребенка 13 лет/ А. Ю. Бабко, О. Б. Гордеева, А. В. Доброток
	76 A clinical case of thrombocytopenic purpura in a 13-year-old child/ A. Yu. Babko, O. B. Gordeeva, A. V. Dobrotok
Актуальная тема	81 Повышение эффективности эрадикационной терапии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>/ Е. А. Лялюкова, Е. Н. Чернышева
Topical theme	81 Improving the effectiveness of eradication therapy for <i>Helicobacter pylori</i> infection/ E. A. Ljaljukova, E. N. Chernysheva
	86 Генерализованный остеоартрит: пути поиска эффективной фармакотерапии/ И. В. Сарвилина, А. Г. Назаренко, Т. Б. Минасов, О. А. Громова
	86 Generalized osteoarthritis: ways to search effective pharmacotherapy/ I. V. Sarvilina, A. G. Nazarenko, T. B. Minasov, O. A. Gromova
	94 Комплексная терапия атопического дерматита: опыт применения лечебной косметики/ Е. Е. Сидоренко, Н. Ю. Якушкина, И. Ю. Меркулова, Ф. Ю. Макаров, А. В. Уракова, Н. Н. Казанчи, Е. В. Константинова, Ю. И. Калинина, А. А. Полещук, Т. Н. Поляева, А. В. Пришляк, А. А. Романенкова
	94 Complex therapy of atopic dermatitis: experience of using therapeutic cosmetics/ E. E. Sidorenko, N. Yu. Yakushkina, I. Yu. Merkulova, F. Yu. Makarov, A. V. Urakova, N. N. Kazanchi, E. V. Konstantinova, Yu. I. Kalinina, A. A. Poleshchuk, T. N. Polyayeva, A. V. Prishlyak, A. A. Romanenkova
	101 Анемия хронических заболеваний: связь с кардиоваскулярной патологией/ С. А. Недомолкина, А. А. Пашкова, О. В. Великая, С. В. Недомолкин
	101 Anemia of chronic diseases: connection with cardiovascular pathology/ S. A. Nedomolkina, A. A. Pashkova, O. V. Velikaya, S. V. Nedomolkin
	107 Сексуальные дисфункции при тревожных расстройствах/ М. И. Ягубов, И. Ю. Кан, Н. В. Добаева, И. Р. Айриянц
	107 Sexual dysfunction in anxiety disorders/ M. I. Yagubov, I. Yu. Kan, N. V. Dobaeva, I. R. Ayriyants
	117 Немедикаментозная коррекция психосоматических расстройств/ А. Г. Агасаров, Т. В. Кончугова, Е. И. Чесникова, И. А. Бокова
	117 Non-pharmacological correction of psychosomatic disorders/ L. G. Agasarov, T. V. Konchugova, E. I. Chesnikova, I. A. Bokova

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

ны — большая редкость. Простым и доступным способом снижения риска развития внутрибольничной пневмонии у госпитализированных пациентов оказалась... чистка зубов. Максимально информативный материал по этой теме опубликован в разделе «Зарубежный опыт» — перевод из журнала *Trends in Cardiovascular Medicine* посвящен здоровью полости рта как модифицируемому фактору риска сердечно-сосудистых заболеваний.

семаглутида) с точки зрения защиты почек и предотвращения неблагоприятных исходов ХБП. Также активно проводятся исследования по сравнению эффективности внутри класса препаратов агПП-1, причем как у пациентов-диабетиков, так и без диабета: в журнале *JAMA* семаглутид сравнивали с тирзепатидом (прием тирзепатида приводил к более выраженному снижению веса) и с лираглутидом (семаглутид позволил в большей мере снизить вес).



О новых пандемиях

Что может стать причиной следующей пандемии? На глобальном конгрессе по инфекционным заболеваниям *ESCMID* группой экспертов был представлен рейтинг-лист различных инфекционных возбудителей с точки зрения их потенциала вызвать пандемию — 13 болезней из списка ВОЗ и условная «болезнь X», которая описывает пока еще неизвестный патоген. Вирус гриппа, по мнению 57% опрошенных, вызывал наибольшее беспокойство с точки зрения потенциального развития пандемии.



Просто и эффективно

Шутят, если простуду лечить, то она пройдет за неделю, а если не лечить — то за семь дней. Авторы нового доклада с конгресса Европейского респираторного общества готовы с этим поспорить: полученные данные показывают, что длительность простуды среди детей, у которых использовался гипертонический солевой раствор, в среднем составила 6 дней, а в контрольной группе — 8 дней. Простой способ ирригации носовой полости гипертоническим солевым раствором продемонстрировал эффективность в лечении простудных заболеваний у дошколят.

• Открытия, демонстрирующие и эффективные, и в то же время экономически доступные методы превентивной медици-



О микроРНК

Нобелевская премия 2024 года по физиологии и медицине была присвоена за открытие фундаментальных принципов, управляющих регуляцией активности генов. Виктор Эмброс и Гэри Равкан в ходе изучения разнообразия клеток открыли микроРНК — новый класс малых молекул РНК, играющих ключевую роль в регуляции генов. Это показало совершенно новый принцип регуляции генов, который оказался жизненно важным для многоклеточных организмов, включая человека. Живая и любопытная история, стоящая за этими открытиями, подробно рассказана на нашем портале. Знания о микроРНК уже применяются в клинической практике как в диагностике, так и в терапии различных заболеваний.



О нашумевшем семаглутиде

Наибольшее внимание как в медицинских кругах, так и в широкой общественности привлек семаглутид с его новым показанием к лечению ожирения. Но по результатам исследования, опубликованного в *JACC*, этот препарат положительно зарекомендовал себя у пациентов с сердечной недостаточностью; на 61-м конгрессе Европейской ассоциации почек впервые были представлены обнадеживающие результаты исследования эффективности агПП-1 (в частности,



О гендерных исследованиях

Базовая физиология у мужчин и женщин может обладать куда большим количеством отличительных особенностей, чем принято считать. Потому в последнее время особое внимание уделяется не только фундаментальным изысканиям в области мужской и женской физиологии, но и параметрам выборок в различных исследованиях (с обязательным указанием состава полов).

В журнале Американской коллегии кардиологии были опубликованы результаты исследования, в которых удалось показать, что женщины могут меньше заниматься физической активностью, но при этом получать от нее больше преимуществ с точки зрения сердечно-сосудистой системы в сравнении с мужчинами. Из любопытных работ также стоит отметить исследование из Калифорнийского университета, где было показано, что физиология болеуотления мужчин в большей мере полагается на эндогенные опиоиды, в то время как у женщин используются другие, неопиоидные, сигнальные пути, — это указывает на выраженные различия в физиологии компенсации боли, а также необходимость разработки пол-специфичных видов терапии. По результатам работы из журнала *Sleep Medicine Reviews*, женщины оценивают качество сна в среднем хуже, чем мужчины, у них отмечается более высокая частота синдрома беспокойных ног и расстройств пищевого поведения, связанных со сном. При этом у мужчин значительно чаще диагностируется синдром обструктивного апноэ. Таким образом, фактор пола значительно влияет на сон и должен учитываться при лечении пациентов с расстройствами сна, циркадных ритмов и метаболических заболеваний.



«Лечащий врач» активно
осваивает новые пространства
и форматы. Теперь у нас есть
телеграм-канал

ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ!

Оценка качества жизни пациентов при болезнях системы кровообращения

О. В. Цверкунова¹

А. А. Антонова² ✉

Г. А. Яманова³

Н. В. Маклакова⁴

Е. А. Морозова⁵

С. М. Юсупова⁶

Р. С. Аракельян⁷

П. М. Абдурахимова⁸

¹ Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия, olgatsverkunova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0964-7252>

² Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, fduecn-2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>

³ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, galina_262@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2362-8979>

⁴ Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия, maklakova1981@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1526-0251>

⁵ Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия, elenkamorozova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6736-2578>

⁶ Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия, zamlna@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-9816-1426>

⁷ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, rudolf_astakhan@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7549-2925>

⁸ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, p.abdurakhimova@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4381-7155>

Резюме

Введение. Болезни сердечно-сосудистой системы занимают лидирующие позиции среди других заболеваний и инвалидности в большинстве экономически развитых стран мира. Рост заболеваемости среди населения нашей страны определяет необходимость оценки качества жизни людей, страдающих хроническими заболеваниями. Исследование качества жизни считается интегральным подходом, позволяющим объединить объективные и субъективные критерии оценки здоровья, степень адекватности медицинской помощи, определить, как больной справляется с заболеванием и какие сферы жизни ограничиваются наличием болезни.

Цель работы. Оценка качества жизни пациентов с болезнями системы кровообращения.

Материалы и методы. При проведении исследования изучено качество жизни 98 пациентов с болезнями системы кровообращения, обратившихся в медицинскую организацию г. Астрахани. Возраст пациентов варьировал в пределах 45–70 лет. Для регистрации качества жизни использовали русскоязычную версию международного сертифицированного опросника Medical Outcomes Study Form — Форма анализа медицинских результатов (SF-36). Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи компьютерных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica 12 (Software, США).

Результаты. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что в целом качество жизни пациентов г. Астрахани, страдающих заболеваниями системы кровообращения, среднее. Физический и психологический компонент здоровья независимо от пола не снижает повседневную физическую и социальную активность населения. Влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность, приводящее к понижению этих показателей, выявлено среди всех пациентов. В большинстве случаев ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, и социальное функционирование оцениваются как пониженные. Психологический компонент здоровья в большинстве случаев соответствует пониженным значениям.

Заключение. Результаты исследования применимы в практическом здравоохранении для определения мероприятий, направленных на улучшение качества жизни человека.

Ключевые слова: качество жизни, пациенты, сердечно-сосудистая система, болезни системы кровообращения, опросник
Для цитирования: Цверкунова О. В., Антонова А. А., Яманова Г. А., Маклакова Н. В., Морозова Е. А., Юсупова С. М., Аракельян Р. С., Абдурахимова П. М. Оценка качества жизни пациентов при болезнях системы кровообращения. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 10–14. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.001>

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

Assessment of the quality of life of patients with diseases of the circulatory system

Olga V. Tsverkunova¹
 Alyona A. Antonova² ✉
 Galina A. Yamanova³
 Natalya V. Maklakova⁴
 Elena A. Morozova⁵
 Samina M. Yusupova⁶
 Rudolf S. Arakelyan⁷
 Patimat M. Abdurakhimova⁸

¹ Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, olgatsverkunova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0964-7252>

² Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, fduen-2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>

³ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, galina_262@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2362-8979>

⁴ Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, maklakova1981@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1526-0251>

⁵ Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, elenkamorozova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6736-2578>

⁶ Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, zamlna@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-9816-1426>

⁷ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, rudolf_astakhan@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7549-2925>

⁸ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, p.abdurakhimova@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4381-7155>

Abstract

Background. Cardiovascular diseases occupy leading positions among other diseases and disabilities in most economically developed countries of the world. The growth of morbidity among the population of our country determines the need to assess the quality of life of people suffering from chronic diseases. The study of the quality of life is considered an integral approach that allows combining objective and subjective criteria for assessing health: the degree of adequacy of medical care, determining how the patient copes with the disease and what areas of life are limited by the presence of the disease.

Objective. Assessing the quality of life of patients with diseases of the circulatory system.

Materials and methods. The study examined the quality of life of 98 patients with circulatory system diseases who applied to a medical organization in Astrakhan. The age of the patients ranged from 45 to 70 years. The international certified Russian-language version of the Medical Outcomes Study Form (SF-36) questionnaire was used to register the quality of life. Statistical processing of the study results was carried out using the computer programs Microsoft Excel 2010 (Microsoft, USA), Statistica 12 (Software, USA).

Results. The results of the study indicate that the overall quality of life of patients in Astrakhan suffering from circulatory system diseases is average. The physical and psychological components of health, regardless of gender, do not reduce the daily physical and social activity of the population. The influence of the physical condition on daily role activity, leading to a decrease in these indicators, was revealed among all patients. In most cases, role functioning due to the emotional state, social functioning is assessed as decreased. The psychological component of health in most cases corresponds to reduced values.

Conclusion. The results of the study are applicable in practical healthcare to determine activities aimed at improving the quality of human life.

Keywords: quality of life, patients, cardiovascular system, circulatory system diseases, questionnaire

For citation: Tsverkunova O. V., Antonova A. A., Yamanova G. A., Maklakova N. V., Morozova E. A., Yusupova S. M., Arakelyan R. S., Abdurakhimova P. M. Assessing the quality of life of patients with diseases of the circulatory system. Lechaschi Vrach. 2024; 12 (27): 10–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.001>

Conflict of interests. Not declared.

3 аболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются одной из самых актуальных медико-социальных проблем. В последнее десятилетие из года в год отмечается увеличение распространенности заболеваемости и смертности от СССР не только среди взрослого, но и детского населения [1, 2]. Болезни СССР занимают лидирующие позиции среди других заболеваний и инвалидности в большинстве

экономически развитых стран мира [3, 4]. По официальным документам Росстата на 2022 г. количество зарегистрированных заболеваний у пациентов с диагнозом «болезни системы кровообращения» составляет 4928,7. За последние 10 лет число пациентов с заболеваниями системы кровообращения, установленными впервые в жизни, увеличилось на 14,4% (2012 г. — 3813,7 чел., 2021 г. — 4455,7 чел.), с учетом ежегодного неуклонного роста [5].

Благодаря значительному прогрессу в диагностике и лечении хронических заболеваний, а также использованию высокотехнологичных методов терапии выживаемость и продолжительность жизни пациентов с кардиологической патологией значительно возросли [1].

Рост заболеваемости среди населения нашей страны определяет необходимость оценки качества жизни страдающих хронической патологией. Качество жизни — это оптимальное состояние и степень восприятия индивидуумом или населением того, как удовлетворяются их потребности (физические, эмоциональные, социальные и психологические) [6, 7]. Исследование качества жизни считается интегральным подходом, позволяющим объединить объективные и субъективные критерии оценки здоровья, в том числе степень адекватности медицинской помощи, а также определить, как человек справляется с заболеванием и какие сферы жизни ограничивает наличие болезни [7, 8]. Кроме того, уровень качества жизни может использоваться в клинических исследованиях как дополнительный критерий для анализа эффективности проводимой терапии и профилактических мероприятий [9, 10]. Таким образом, качество жизни является актуальным показателем, требующим пристального внимания.

Целью настоящей работы было выявить особенности качества жизни населения Астраханской области, страдающего заболеваниями системы кровообращения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2023 г. на базе Александрo-Мариинской областной клинической больницы нами было проведено одномоментное поперечное исследование. Возраст пациентов составил 45–70 лет, все они подписали информированное согласие на исследование. Критерием включения пациента в исследование было наличие заболевания системы кровообращения. Для регистрации качества жизни использовали международный сертифицированный Опросник для изучения результатов лечения — Medical Outcomes Study Form (SF-36), вариант на русском языке, позволяющий выявлять:

- физическое функционирование (PF);
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP);
- интенсивность боли (BP);
- общее состояние здоровья (GH);
- жизненную активность (VT);
- социальное функционирование (SF);
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE);
- психическое здоровье (MH).

Показатели каждой шкалы варьируют между 0% и 100%, где 100% представляет лучшее качество жизни респондента.

Интерпретация результатов тестирования представлена в процентах: 0–20% — низкий показатель качества жизни; 21–40% — пониженный показатель; 41–60% — средний показатель; 61–80% — повышенный и 81–100% — высокий показатель качества жизни.

Шкалы были сгруппированы по двум показателям — физический компонент здоровья (PhHealth) и психологический компонент здоровья (MHealth).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи компьютерных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica 12 (Software, США).

Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде среднеарифметического значения (M) и стандартной ошибки среднего арифметического (m) или медианы (Me) и первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей при отсутствии нормальности распределения. Проверка распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова — Смирнова (так как объем выборки более 50), распределение является нормальным при достигнутом уровне значимости (p) больше, чем 0,05. Для сравнения средних значений в двух независимых группах, если данные в той и другой подчинялись закону нормального распределения, использовался непарный критерий Стьюдента. Если распределение данных было асимметричным, для сравнения средних значений использовался непарметрический метод (критерий Манна — Уитни). Пороговое значение достигнутого уровня значимости p было принято равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено обследование 98 пациентов с заболеваниями системы кровообращения. Для достоверной интерпретации результатов исследуемая группа была разделена по полу (табл. 1).

При анализе параметров качества жизни респондентов уровень PF составил $54,29 \pm 2,25$ балла, RP — $37,76 \pm 3,72$ балла, интенсивность BP, влияющая на выполнение повседневной деятельности, — $80,00 \pm 0,00$. GH респонденты оценили в $69,18 \pm 1,18$ балла, VT составила $66,43 \pm 1,02$ балла, SF — $40,43 \pm 1,43$ балла, RE — $42,52 \pm 3,89$ балла, MH — $61,27 \pm 1,11$ балла. Физический компонент здоровья жизни респондентов составил $44,26 \pm 0,58$, а психологический — $41,12 \pm 0,65$ балла.

При анализе полученных данных можно сделать вывод о том, что в среднем физическое благополучие (PhHealth) у респондента с болезнями системы кровообращения среднее, а душевное благополучие (MHealth) — психологический компонент здоровья — также соответствует среднему уровню.

Показатели, из которых складывается физический компонент здоровья, продемонстрировали повышенные значения по интенсивности боли и общему состоянию здоровья и средние — по физическому функционированию, это значит, что повседневная деятельность и физическая активность не ограничиваются состоянием здоровья. Установлено, что у респондентов оценка состояния здоровья повышена. Пониженные показатели по шкале ролевого функционирования (RP), обусловленного физическим состоянием, свидетельствуют о том, что повседневная деятельность ограничена физическим состоянием пациента.

Результаты опроса при разделении респондентов по полу приведены в табл. 2.

Таблица 1. Половая принадлежность исследуемой группы [таблица составлена авторами] / Gender of the study group [table compiled by the authors]

Всего, чел.	Мужчины	Женщины
98	44	54

Таблица 2. Результаты анализа, ранжированные по полу [таблица составлена авторами] / The results of the analysis ranked by gender [table compiled by the authors]

Пол	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PhHealth	MHealth
Мужской	$60 \pm 3,73$	$25 \pm 5,61$	$80 \pm 1,58$	$65 \pm 1,76$	$75 \pm 1,65$	$62,5 \pm 2,11$	$66,67 \pm 6,03$	$60 \pm 1,73$	$42,26 \pm 0,99$	$47,49 \pm 1,00$
Женский	$55 \pm 2,74$	$42,13 \pm 4,93$	$80,00 \pm 1,45$	$69,07 \pm 1,61$	$64,35 \pm 1,22$	$40,51 \pm 1,95$	$45,68 \pm 5,08$	$61,1 \pm 1,46$	$44,64 \pm 0,68$	$41,04 \pm 0,85$

Таблица 3. **Анализ компонентов качества жизни в зависимости от нозологической формы болезней системы кровообращения [таблица составлена авторами] / Analysis of quality of life components depending on the nosological form of circulatory system diseases [table compiled by the authors]**

Нозологические формы болезней системы кровообращения	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PhHealth	MHealth
Ишемическая болезнь сердца										
Me	50,00	25,00	80,00	65,00	65,00	37,50	33,33	60,00	42,88	39,39
Q1	40,00	0,00	80,00	60,00	60,00	37,50	0,00	56,00	39,58	36,86
Q3	65,00	75,00	80,00	75,00	70,00	50,00	66,67	68,00	47,95	44,51
Болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением (гипертоническая болезнь)										
Me	50,00	25,00	80,00	70,00	65,00	50,00	66,66	64,00	43,26	44,51
Q1	37,50	0,00	80,00	70,00	62,50	31,25	16,17	60,00	39,43	39,09
Q3	67,50	62,50	80,00	87,50	65,00	50,00	83,33	68,00	48,43	46,88
Другие болезни сердца (аритмии)										
Me	50,00	25,00	80,00	65,00	65,00	37,50	33,33	56,00	45,17	39,40
Q1	35,00	25,00	80,00	60,00	55,00	25,00	33,33	48,00	39,52	36,22
Q3	75,00	75,00	80,00	75,00	65,00	50,00	100,0	64,00	47,27	47,55

Примечание. Me — медиана; Q1 — первый квартиль (25%); Q3 — третий квартиль (75%).

Сравнительный анализ показателей компонентов качества жизни мужчин и женщин выявил достоверные отличия по некоторым параметрам. Следует отметить, что это в равной мере относилось как к уровню ролевого функционирования, обусловленному физическим состоянием (25 против 42,13 балла, $p < 0,05$), так и к показателям шкалы социального функционирования (40,51 против 62,5 балла, $p < 0,05$) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (45,68 против 66,67 балла, $p < 0,05$), то есть степени, при которой эмоциональное состояние ограничивает социальную активность и общение пациента при болезнях системы кровообращения. Психологический и физический компоненты здоровья соответствуют средним значениям как у мужчин, так и у женщин. Стоит отметить, что интенсивность боли как у мужчин, так и у женщин соответствует высокому уровню. Кроме того, пониженный уровень ролевого функционирования, обусловленный физическим состоянием, выявлен у женщин: это свидетельствует о том, что повсе-дневная деятельность пациента значительно ограничена его физическим состоянием.

В исследовании приняли участие респонденты с заболеваниями системы кровообращения: ишемической болезнью сердца; повышенным артериальным давлением (гипертоническая болезнь), другими болезнями сердца (аритмии), данные представлены в табл. 3.

По результатам анализа данных компонентов качества жизни страдающих заболеваниями ССС физическое функционирование (PF) независимо от заболевания соответствовало средним значениям. Влияние физического состояния (RP) на повседневную ролевою деятельность, приводящее к понижению этих показателей, выявлено у всех пациентов, однако общее состояние (GH) своего здоровья они оценивают как повышенное. Повышенные баллы по показателю интенсивности боли (BP) свидетельствуют об отсутствии ее влияния на способность заниматься повседневными делами.

Установлено, что физический компонент здоровья (PhHealth), основанный на анализе вышеперечисленных компонентов, соответствует средним значениям. Это указывает на то, что наличие хронической патологии не снижает повседневную активность респондентов в значительной степени.

Жизненная активность (VT) оценивается как повышенная независимо от заболевания. В большинстве случаев ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), оценивается как пониженное, однако у страдающих болезнями с повышенным артериальным давлением (гипертоническая болезнь) отмечаются повышенные показатели. Социальное функционирование (SF) в основном характеризуется пониженными показателями, при этом среди страдающих болезнями с повышенным артериальным давлением (гипертоническая болезнь) отмечаются средние показатели. Психическое здоровье (MH) респондентов оценивается как среднее и повышенное у страдающих болезнями с повышенным артериальным давлением (гипертоническая болезнь).

Психологический компонент здоровья (MHealth) в большинстве случаев соответствует пониженным значениям. Однако у страдающих болезнями с повышенным артериальным давлением (гипертоническая болезнь) отмечаются средние показатели.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать вывод о том, что в целом качество жизни астраханских пациентов с заболеваниями системы кровообращения среднее. Физический и психологический компонент здоровья независимо от пола не снижает повседневную физическую и социальную активность населения. Влияние физического состояния (RP) на повседневную ролевою деятельность, приводящее к понижению этих показателей, выявлено у всех пациентов. В большинстве случаев ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), и социальное функционирование (SF) оцениваются как пониженные. Психологический компонент здоровья (MHealth) в большинстве случаев соответствует пониженным значениям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования показали, что качество жизни пациентов, обратившихся в медицинскую организацию по поводу различных болезней системы кровообращения, находится на среднем уровне. Отмечается пониженный уровень ролевого функционирования, обусловленный физическим состоянием, что свидетельствует о необходимости работы по улучшению физического состояния больных. Результаты

исследования применимы в практическом здравоохранении для определения мероприятий, направленных на улучшение качества жизни человека. **ЛВ**

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

- Akkini S. S. L., Mohammed O., Pathiraj J. P. K., Devasia T., Chandrababu R., Vijayanarayana Kunhikatta. Readmissions and clinical outcomes in heart failure patients: A retrospective study. Clin Epidemiol Glob Health. 2020; 8 (2): 495-500. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2019.11.002>.
- Andersson C., Vasan R. S. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. Nat Rev Cardiol. 2018; 15 (4): 230-240. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.154. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29022571.
- Timmis A., Townsend N., Gale C., Grobbee R., Maniadakis N., Flather M., Wilkins E., Wright L., Vos R., Bax J., Blum M., Pinto F., Vardas P.; ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. Eur Heart J. 2018; 39 (7): 508-579. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx628. PMID: 29190377.
- Piepoli M. F., Hoes A. W., Albus C., Brotons C., Catapano A. L., Cooney M. T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M. S., Hobbs F. D. R., Løchen M. L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D. J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H. B., van Dis I., Verschuren W. M. M., Bimmo S.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016; 37 (29): 2315-2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23. PMID: 27222591; PMCID: PMC4986030.
- Росстат. Ссылка активна на 04.03.2024. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. Rosstat. Accessed: 03/04/2024. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. (In Russ.)
- Стойчева С. С., Крылов Д. Р. Качество жизни населения. Технологии повышения качества жизни. В сборнике: XXVI Ершовские чтения. Сборник научных статей с международным участием. Министерство образования и науки РФ; Тюменский государственный университет, Ишимский педагогический институт им. П. П. Ершова. 2016; 31-34. Stoycheva S. S., Krylov D. R. Quality of life of the population. Technologies for improving the quality of life. V sbornike: XXVI Ershovskie chteniya. Sbornik nauchnykh statey s mezhdunarodnym uchastiem. Ministerstvo obrazovaniya i nauki RF; Tyumenskiy gosudarstvennyy universitet, Ishimskiy pedagogicheskiy institut im. P. P. Ershova. 2016; 31-34. (In Russ.)
- Лобанов Ю. Ф., Строзенко Л. А., Михеева Н. М., Фуголь Д. С., Латышев Д. Ю. Показатели качества жизни детей, обследованных в «Центре здоровья» Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. 2019; 4 (15): 309-314. Lobanov Yu. F., Strozenko L. A., Mikheeva N. M., Fugol' D. S., Latyshev D. Yu. Indicators of the quality of life of children examined at the Health Center. Zdorov'e cheloveka, teoriya i metodika fizicheskoy kul'tury i sporta. 2019; 4 (15): 309-314. (In Russ.)
- Дубовая А. В., Науменко Ю. В. Современные подходы к оценке качества жизни детей с артериальной гипертензией. Университетская клиника. 2021; 1 (38): 95-100. Dubovaya A. V., Naumenko Yu. V. Modern approaches to assessing the quality of life of children with arterial hypertension. Universitetskaya klinika. 2021; 1 (38): 95-100. (In Russ.)
- Котова Ю. А., Красноуцкая О. Н., Страхова Н. В. Оценка качества жизни пациентов с гипертонической болезнью с использованием опросника sf-36. В сборнике: Неделя науки — 2020. Материалы Международного молодежного форума. 2020; 131-133. Kotova Yu. A., Krasnoucckaya O. N., Strakhova N. V. Assessing the quality of life of patients with hypertension using the sf-36 questionnaire. V sbornike: Nedelya nauki — 2020. Materialy Mezhdunarodnogo molodezhnogo foruma. 2020; 131-133. (In Russ.)
- Горovenko I. I., Pron'ko T. P., Boltach A. V., Gorovenko D. I. Оценка показателей качества жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца по данным опросника SF-36. Кардиология в Беларуси. 2021; 13 (S4): 53-54. Gorovenko I. I., Pron'ko T. P., Boltach A. V., Gorovenko D. I. Assessment of quality of life indicators in patients with coronary heart disease according to the SF-36 questionnaire. Kardiologiya v Belarusi. 2021; 13 (S4): 53-54. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Цверкунова Ольга Владимировна, кардиолог высшей категории, заведующая кардиологическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области

«Александро-Мариинская областная клиническая больница»; Россия, 414056, Астрахань, ул. Татищева, 2; olgatsverkunova@yandex.ru
Антонова Алена Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; fduecn-2010@mail.ru
Яманова Галина Александровна, ассистент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; galina_262@mail.ru
Маклакова Наталья Васильевна, кардиолог первой категории кардиологического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница»; Россия, 414056, Астрахань, ул. Татищева, 2; maklakova1981@mail.ru
Морозова Елена Анатольевна, кардиолог высшей категории кардиологического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница»; Россия, 414056, Астрахань, ул. Татищева, 2; elenkamorozova@mail.ru
Юсупова Самина Маратовна, кардиолог кардиологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области Александро-Мариинская областная клиническая больница, Российская Федерация; 414056, Россия, Астрахань, ул. Татищева, 2; zam1na@mail.ru
Аракелян Рудольф Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; rudolf_astakhan@rambler.ru
Абдурахимова Патимат Магомедрасуловна, студентка педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; p.abdurakhimova@inbox.ru

Information about the authors:

Olgats V. Tsverkunova, cardiologist of the highest category, Head of the Cardiology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital; 2 Tatishcheva str., Astrakhan, 414056, Russia; olgatsverkunova@yandex.ru
Alyona A. Antonova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Paediatrics and Neonatology, 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; fduecn-2010@mail.ru
Galina A. Yamanova, Assistant of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400066, Russia; galina_262@mail.ru
Natalya V. Maklakova, first category cardiologist, Cardiology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital; 2 Tatishcheva str., Astrakhan, 414056, Russia; maklakova1981@mail.ru
Elena A. Morozova, cardiologist of the highest category, Cardiology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital; 2 Tatishcheva str., Astrakhan, 414056, Russia; elenkamorozova@mail.ru
Samina M. Yusupova, cardiologist, Cardiology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital; 2 Tatishcheva str., Astrakhan, 414056, Russia; zam1na@mail.ru
Rudolf S. Arakelyan, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, 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_astakhan@rambler.ru
Patimat M. Abdurakhimova, Paediatric faculty student, 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; p.abdurakhimova@inbox.ru

Поступила/Received 03.04.2024

Поступила после рецензирования/Revised 30.04.2024

Принята в печать/Accepted 02.05.2024

Клинические особенности течения инфекционного эндокардита протезированных клапанов и эндокардита внутрисердечных устройств

В. А. Мосина¹✉
И. В. Демко²
Л. И. Пелиновская³
А. Е. Рязанов⁴
Я. И. Вериго⁵
К. В. Кочкина⁶
К. Ф. Касимова⁷

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия, vamosina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7298-8965>

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия, demko64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

³ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия, peliv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2528-9037>

⁴ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия, cordaron2014@yandex.ru

⁵ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия, yana.verigo@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1045-0932>

⁶ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия, kkksenya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8356-9811>

⁷ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия, ayaneshiroi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8448-6113>

Резюме

Введение. Увеличение числа кардиохирургических вмешательств привело к росту случаев инфекционного эндокардита протезированных клапанов и внутрисердечных устройств. Оба эндокардита связаны с трудностями диагностики, лечения и плохим прогнозом, что делает актуальным анализ клинических проявлений данных форм эндокардита, особенно в сопоставлении с результатами других исследований.

Цель работы. Выявить особенности клинических проявлений инфекционного эндокардита протезированных клапанов и эндокардита внутрисердечных устройств.

Материал и методы. Проанализированы клинические проявления, лабораторные, эхокардиографические данные и их динамика на фоне терапии у пациентов с инфекционным эндокардитом с локализацией на протезе (37 пациентов) или электродами в сердце (15 пациентов). В группе сравнения был 21 пациент с инфекционным эндокардитом нативного клапана.

Результаты. В группе инфекционного эндокардита протезированных клапанов и внутрисердечных устройств наблюдались пациенты более старшего возраста. При всех формах инфекционного эндокардита наиболее часто встречались лихорадка, слабость и недомогание, из лабораторных показателей — ускорение скорости оседания эритроцитов и лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка. Проявления сердечной недостаточности чаще наблюдались в группе протезного эндокардита (59,4%), эндокардита нативного клапана (40%), электродного эндокардита (20% случаев). Наиболее частым возбудителем инфекционного эндокардита был золотистый стафилококк. Проанализированы заболевания и операции, предшествовавшие инфекционному эндокардиту, время возникновения симптомов.

Заключение. Вид протеза и его локализация не исключают возможность возникновения эндокардита. У пациентов с электродным эндокардитом инфекция локализовалась в 2/3 случаев только на электроде, в 1/3 случаев — на электроде и трехстворчатом клапане. Для инструментальной диагностики протезного и электродного эндокардита была более информативна чреспищеводная эхокардиография. Консервативное лечение было успешным у 75% пациентов с протезным инфекционным эндокардитом, а при электродном оперативное вмешательство потребовалось 53,3% больных.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, протезированный клапан, вегетации, внутрисердечные устройства, электрод, сердечная недостаточность, лихорадка

Для цитирования: Мосина В. А., Демко И. В., Пелиновская Л. И., Рязанов А. Е., Вериге Я. И., Кочкина К. В., Касымова К. Ф. Клинические особенности течения инфекционного эндокардита протезированных клапанов и эндокардита внутрисердечных устройств. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 15–20. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.002>

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

Clinical features of the course of infective endocarditis of prosthetic valves and endocarditis of intracardiac devices

Valentina A. Mosina¹ ✉

Irina V. Demko²

Liliya I. Pelinovskaya³

Aleksandr E. Ryazanov⁴

Yana I. Verigo⁵

Ksenya V. Kochkina⁶

Karina F. Kasymova⁷

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, vamosina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7298-8965>

² Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, demko64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

³ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, peleiv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2528-9037>

⁴ Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, cordaron2014@yandex.ru

⁵ Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, [yana.verigo@yandex.ru](mailto: yana.verigo@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1045-0932>

⁶ Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, kkksenya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8356-9811>

⁷ Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, ayaneshiroi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8448-6113>

Abstract

Background. The increase in the number of cardiac surgeries has also led to a growth in cases of infective endocarditis of prosthetic valves and intracardiac devices. Both endocarditis are associated with difficulties in diagnosis, treatment and poor prognosis, which makes it relevant to analyze the clinical manifestations of these forms of endocarditis, especially in comparison with the results of other studies.

Objective. To identify the features of clinical manifestations of infective endocarditis of prosthetic valves and endocarditis of intracardiac devices.

Materials and methods. We analyzed clinical manifestations, laboratory, echocardiographic data and their dynamics during therapy in patients with infective endocarditis localized on the prosthesis (37 patients) or electrodes in the heart (15 patients). In the comparison group there were 21 patients with IE of the native valve.

Results. Older patients were observed in the infective endocarditis group of valve prostheses and intracardiac devices. In all forms of infective endocarditis, the most common symptoms were fever, weakness and malaise; laboratory indicators included accelerated ESR and leukocytosis, and increased CRP. Manifestations of heart failure were more often observed in the group of prosthetic endocarditis (59.4%), in the group of native valve endocarditis in 40% of cases, in the group of electrode endocarditis less often – in 20% of cases. The most common causative agent of infective endocarditis was *Staphylococcus aureus*. We analyzed diseases and previous operations of infective endocarditis, as well as the time of onset of symptoms.

Conclusion. The type of prosthesis and its location do not exclude the possibility of endocarditis. In patients with electrode endocarditis, the infection was localized in 2/3 of cases only on the electrode, in 1/3 of cases – on the electrode and the tricuspid valve. For instrumental diagnosis of prosthetic and electrode endocarditis, transesophageal echocardiography was more informative. Conservative treatment was successful in 75% of patients with prosthetic infective endocarditis, and with electrode infective endocarditis, surgical intervention was required in 53.3%.

Keywords: infective endocarditis, prosthetic valve, vegetations, intracardiac devices, electrode, heart failure, fever

For citation: Mosina V. A., Demko I. V., Pelinovskaya L. I., Riazanov A. E., Verigo Ya. I., Kochkina K. V., Kasymova K. F. Clinical features of the course of infective endocarditis of prosthetic valves and endocarditis of intracardiac devices. Lechaschi Vrach. 2024; 12 (27): 15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.002>

Conflict of interests. Not declared.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) остается инфекцией с одним из самых высоких показателей внутрибольничной летальности [1]. Увеличение продолжительности жизни и количества диагностических инвазивных медицинских вмешательств привело к увеличению случаев эндокардита у пациентов старшего возраста.

Развитие кардиохирургии существенно улучшило прогноз и качество жизни больных с врожденными и приобретенными пороками сердца. Однако наряду с положительными сторона-

ми таких операций возникли и отрицательные последствия в виде ИЭ протезированного клапана, который является одной из тяжелых форм этой патологии и встречается у 1–6% пациентов с протезами клапанов [2, 3]. В клинических исследованиях последних лет доля больных протезным эндокардитом среди всех больных эндокардитом достигла 21,7–33%, увеличиваясь параллельно росту хирургической коррекции пороков [4]. По данным исследователей, начиная с 1975 г. каждое десятилетие наблюдается почти трехкратное увеличение зарегистри-

стрированных случаев протезного ИЭ [5]. Не менее значимой на сегодняшний день является проблема развития ИЭ у больных с наличием внутрисердечных устройств (электродов) в сердце. В литературе дана противоречивая оценка клинических проявлений и диагностики данных форм ИЭ. Поэтому анализ клиники, особенностей течения, лечения ИЭ в этой группе больных представляет определенную актуальность.

Целью данного исследования было выявить особенности клинических проявлений ИЭ протезированных клапанов и эндокардита внутрисердечных устройств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены все больные с верифицированным диагнозом «инфекционный эндокардит» и наличием протеза клапана или электродного устройства, госпитализированные в кардиологическое отделение № 1 КГБУЗ ККБ в 2013–2017 гг. Нами проанализированы клинические проявления, лабораторные и эхокардиографические данные 52 больных с наличием устройства в сердце (37 больных с протезным эндокардитом и 15 больных с электродным эндокардитом) и в качестве группы сравнения — данные 21 пациента с ИЭ нативного клапана (без протезов клапанов и внутрисердечных устройств). Диагноз ИЭ верифицирован в соответствии с критериями диагностики ИЭ по Дьюку. Детально изучались анамнез и клинические проявления заболевания: лихорадка, ее динамика, наличие ознобов, недомогание и потливость, поражение кожи, слизистых, аускультативная симптоматика, размеры печени и селезенки пальпаторно и по данным ультразвукового исследования, признаки эмболических осложнений.

Всем больным проводили общеклинические исследования крови, мочи, биохимические анализы крови с контролем уровня трансаминаз, билирубина, креатинина и азота мочевины, клиренса креатинина, белковых фракций, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена. У всех больных в день поступления проводилось микробиологическое культуральное исследование посевов крови. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) при поступлении в стационар и в конце лечения осуществлялось на аппарате Vivid E-9 с использованием трансторакального и чреспищеводного датчиков. Электрокардиограмма записывалась в 12 стандартных отведениях. Всем больным выполнено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, а при необходимости проводилась мультиспиральная компьютерная томография легких. Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием ППП «Statistica 7.0», «Microsoft Office Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди обследованных 52 пациентов основной группы ИЭ с локализацией на протезах клапанов был выявлен у 37 пациентов (70,3%), у 15 (29,7%) был эндокардит, связанный с наличием электрода в сердце. В качестве группы сравнения изучено течение ИЭ у 21 пациента с подтвержденным диагнозом при обязательном условии отсутствия протеза сердца или электрокардиостимулятора — ИЭ нативного клапана. В основной группе среди обследованных было 34 мужчины и 18 женщин. Средний возраст мужчин составил $57 \pm 4,3$ года, женщин — $54 \pm 3,65$ года. В группу ИЭ нативного клапана вошли 13 мужчин и 8 женщин в возрасте $49,0 \pm 4,5$ и $32 \pm 2,3$ года соответственно. В группе ИЭ протезированных клапанов и внутрисердечных устройств наблюдались пациенты более старшего возраста.

Клинические проявления заболевания представлены в табл. 1. Самым часто выявляемым и стабильным проявлением ИЭ как в основной группе, так и в группе ИЭ нативного клапана были слабость, недомогание, повышенная потливость. Лихорадочный синдром наблюдался у всех пациентов (97,3%) с протезным ИЭ

(ПИЭ) за исключением одного, при электродном эндокардите — в 100% и у 95,2% пациентов с эндокардитом нативного клапана. Жалобы на боли в прекардиальной области встречались редко, как и нарушения ритма сердца (у двоих выявлена экстрасистолия). Большинство пациентов основной группы жаловались на одышку при нагрузке. Проявления застойной сердечной недостаточности (СН) выявлены у 59,4% пациентов с ПИЭ, 40% — с ИЭ нативного клапана, а в группе с электродным эндокардитом проявления СН были достоверно более редкими и наблюдались у 20% пациентов ($p < 0,05$). Кожные проявления заболевания (геморрагическая сыпь) во всех группах были единичными.

Проявления почечной патологии как у больных ПИЭ, так и в группе сравнения оказались однотипными и выражались в умеренной протеинурии и гематурии, иногда в сочетании с небольшой цилиндрурией. Данные изменения наблюдались в 44,9% случаев, а умеренная изолированная протеинурия была у половины обследованных (51,1%). У пациентов с электродным эндокардитом изменения в моче встречались редко: всего у двоих выявлена протеинурия. Умеренная азотемия в группе с ПИЭ выявлена в 40,4% случаев, при электродном ИЭ — у 30%.

Из лабораторных признаков активности воспалительного процесса в обеих группах одинаково часто встречались повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ): у 83,7% с протезным и у 86,6% с электродным ИЭ, как и у пациентов с эндокардитом нативного клапана. Лейкоцитоз выявлен при ПИЭ у 43,2% пациентов, при электродном — у 20%, более высокие цифры лейкоцитоза были в группе сравнения (58,0%). Почти у половины участников всех трех групп выявлены повышенные цифры СРБ, одинаково часто встречалось в группах умеренная анемия.

Среди включенных в исследование предшествующий первичный ИЭ перенесли 11 (29,7%) пациентов. Пороки ревматической этиологии были установлены у 21 пациента, пятеро ранее были оперированы по поводу дегенеративного аортального стеноза (13,5%), врожденный порок сердца имелся у одного человека. Имплантация электрокардиостимулятора в 13 случаях (86,6%)

Таблица 1. Клинические проявления ИЭ [таблица составлена авторами] / Clinical manifestations of infective endocarditis [table compiled by the authors]

Клинические признаки	Протезный эндокардит, n = 37, частота (%)	Электродный эндокардит, n = 15, частота (%)	ИЭ нативного клапана, n = 21, частота (%)
Клинические проявления			
Недомогание, слабость, потливость	100	100	100
Лихорадка	97,3	100	96,2
Спленомегалия	55,0	—	41
Одышка	59,4	20,0	40
Протеинурия	51,1	13,3	35
Параклинические признаки			
Эхокардиографические критерии:			
• вегетации	100	100	100
• парапротезные фистулы	5,4	—	—
• абсцессы	—	—	—
• псевдоаневризмы	—	—	—
Лабораторные показатели:			
• ускорение СОЭ	83,7	86,6	74,2
• анемия	50,0	49,9	50
• лейкоцитоз	43,2	20,0	58
• повышение СРБ	48,6	49,9	58

проводилась по поводу синдрома тахикардии, в двух случаях — по поводу атриовентрикулярной блокады.

В группе эндокардита протезированного клапана 28 пациентам был имплантирован механический и 9 — биологический протез. 18 пациентам протез был установлен в митральной и еще 13 — в аортальной позиции, протез трехстворчатого клапана был у двух пациентов, у четверых развитию ИЭ предшествовало двухклапанное митрально-аортальное протезирование (табл. 2).

Как известно, выделяют два варианта течения электродного эндокардита: вариант, при котором вегетации находят изолированно на внутрисердечном устройстве (электрод) или в сочетании с поражением клапанов, и ИЭ, при котором поражается только клапан, а сам электрод интактен. У проходящих лечение в нашем стационаре сочетанное поражение трехстворчатого клапана и электродов наблюдалось в трети случаев. У одного пациента имело место изолированное поражение трехстворчатого клапана.

Из анамнеза известно, что в большинстве случаев ПИЭ (у 26 из 37 больных) по времени возникновения может быть отнесен к позднему протезному эндокардиту. У 11 человек первые признаки ИЭ появились менее чем через год после операции протезирования клапана, но у всех — не ранее чем по истечении трех месяцев после операции.

Согласно клиническим рекомендациям большими критериями достоверной диагностики ИЭ являются: положительная гемокультура типичных возбудителей крови и признаки поражения эндокарда по данным визуализации. Всем больным проводилось бактериологическое исследование крови до начала антимикробной терапии.

Наиболее частым выделенным возбудителем во всех группах являлся *St. aureus*, в 4 из 5 случаев при ПИЭ и в 5 из 6 случаев при ИЭ нативного клапана. Значимо реже определялись иные возбудители: во всех группах по одному случаю *Streptococcus* и *Enterobacter* (табл. 3). Низкий процент положительных результатов посева на флору, по нашему мнению, связан как с предшествующим амбулаторным применением антимикробных препаратов, так и с отсутствием на тот момент в стационаре полного набора современных бактериологических технологий (масс-спектрометрии).

Вторым из больших модифицированных критериев Дьюка является критерий визуализации — наличие вегетации, абсцесса, фистулы или псевдоаневризмы, перфорация или новая дисфункция протеза, а также паравальвулярная активность по данным позитронно-эмиссионной — компьютерной томографии.

ЭхоКГ является наиболее доступным методом визуализации. В нашем исследовании трансторакальная ЭхоКГ проводилась всем пациентам, чреспищеводная ЭхоКГ — в 70% случаев. Трансторакальная ЭхоКГ выявила вегетации при протезном эндокардите у большинства больных (89%), но в четырех случаях вегетации были видны только при проведении чреспищеводной ЭхоКГ. Иные эхокардиографические критерии ИЭ, в частности парапротезные фистулы, были выявлены у трех больных только с помощью чреспищеводной ЭхоКГ. При проведении чреспищеводной ЭхоКГ у пациентов

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от локализации ИЭ [таблица составлена авторами] / Distribution of patients depending on the localisation of infective endocarditis [table compiled by the authors]

Локализация	ПИЭ		Электродный ИЭ	
	n = 37	%	n = 15	%
Протез митрального клапана	18	48,6	0	0
Протез аортального клапана	13	35,1	0	0
Протез трикуспидального клапана	2	5,4	1	6,6
Протез митрального + аортального клапана	4	10,8	0	0
Электрод + трикуспидальный клапан	0	0	5	33,3
Электрод	0	0	9	60

с электродным ИЭ вегетации выявлены в четырех случаях (26,6%), неинформативных при трансторакальной ЭхоКГ.

Анализ сроков установления диагноза показал, что до постановки диагноза ИЭ прошло около двух недель у 35% больных, а у 65% больных — более двух недель, на протяжении которых они получали антибиотики без эффекта. Учитывая позднюю диагностику, а также отрицательные посевы крови на гемокультуру, терапию в отделении начинали с сочетания таких препаратов: гликопептид + аминогликозид + рифампицин, при отсутствии эффекта подключали вместо аминогликозида карбапенем. У четырех больных применялась комбинация четырех антибактериальных препаратов. Во всех случаях длительность антимикробной терапии составила 4 недели (18%) и более (82%).

Лечение пациентов проводилось с обязательным динамическим консультированием кардиохирургами для определения показаний к оперативному лечению и его сроков. Были прооперированы 2 пациента с ПИЭ, также было показано оперативное лечение еще 7 пациентам, но из-за тяжелого состояния и высокого риска периоперационных осложнений оно не было проведено. Из-за изначально тяжелого состояния, поздней диагностики ИЭ и несвоевременной госпитализации умерли 3 пациента. У 27 (75%) пациентов с ПИЭ показаний к оперативному лечению не выявлено, проводилась консервативная антибактериальная терапия, которая была успешной. Из 15 пациентов с электродным ИЭ удаление инфицированного электрода проведено у 8 (53,3%), консервативное лечение остальных больных с электродным ИЭ было эффективным.

ОБСУЖДЕНИЕ

В европейских рекомендациях (2009, 2015) ИЭ протезированного клапана и ИЭ имплантированных устройств отнесены к группе возникновения эндокардитов в особых ситуациях [6]. Отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению ИЭ появились лишь в 2021 г. По-прежнему оба эндокардита связаны с трудностями диагностики, лечения и плохим прогнозом, что делает анализ клинических про-

Таблица 3. Результаты бактериологического посева крови [таблица составлена авторами] / Bacteriological blood culture test results [table compiled by the authors]

Группа	ПИЭ		Электродный ИЭ		ИЭ нативного клапана	
	n = 37	%	n = 15	%	n = 21	%
Всего посевов	30	81	12	80	21	100
Положительный результат	5	13,5	6	40	6	28,6
Отрицательный результат	25	67,5	6	40	15	71,4

явлений данных форм эндокардита актуальным, особенно в сопоставлении с результатами других исследований.

Предшествующий ИЭ естественного клапана большинство авторов считают фактором риска развития протезного эндокардита [5, 7-11]. А. В. Нохрин и соавт. констатировали развитие ИЭ протезированного клапана у 11% больных, оперированных по поводу исходного ИЭ, и в 2 раза реже (5%) среди больных, оперированных по поводу порока неинфекционной этиологии [5]. Более высокие цифры предшествующего ИЭ встретились в работе И. И. Скопина с соавт.: у 26,9% из 26 больных с репротезированием клапана первая операция проводилась по поводу порока инфекционной природы [10]. Такая же высокая частота предшествующего ИЭ представлена в работах других авторов [4, 7]. И. И. Резник и соавт. выявили, что провоцирующими факторами развития раннего ПИЭ явились послеоперационный медиастинит, ранение легочной артерии или разрыв миокарда во время операции, а толчком к возникновению позднего ИЭ послужили экстракция зуба, постинъекционная флегмона, установление подключичного катера, у трети пациентов с поздним эндокардитом явных провоцирующих факторов выявлено не было [12]. При анализе случаев ИЭ в нашем стационаре у трети пациентов причиной протезирования клапана была инфекция (29,6%), что требует при появлении клинических проявлений (и прежде всего лихорадки) настороженного отношения врачей ко всем больным с протезами сердца независимо от этиологии порока.

Нет единого мнения, на каком протезе чаще возникает эндокардит [4, 7, 10, 11, 15-17]. Н. Siniawski и соавт., а также И. И. Скопин и соавт. выявили меньшую частоту возникновения ИЭ протезированного клапана у больных с биологическими протезами [10, 14]. D. Haydock и соавт. выявили более вероятную возвратную инфекцию при имплантации механического протеза, нежели при выборе для операции аллогraftа, особенно у больных с ИЭ аортального клапана и абсцессом фиброзного кольца [4-6, 10, 12, 13, 15, 18]. По мнению В. П. Тюрина, наблюдения последних лет свидетельствуют в пользу меньшей инфицированности биологических протезов, а значимыми факторами риска развития протезного эндокардита являются: неполное удаление инфицированных тканей во время операции, недостаточно эффективная антибактериальная терапия в послеоперационном периоде, а также появление устойчивой лихорадки в первые 7 дней после операции [11].

Многослапанное протезирование, а также имплантация искусственного клапана в аортальную позицию чаще ведут к развитию эндокардита. На нашем материале эндокардит развился при имплантации биологического протеза у 9 пациентов, остальным больным (75,6%) был имплантирован механический протез. У пациентов с электродным устройством в 1/3 случаев был поражен трикуспидальный клапан в сочетании с вегетациями на нем и электроде, в 2/3 случаев вегетации выявлены только на электроде, и в одном случае был поражен изолированно трикуспидальный клапан.

Таким образом, при сопоставлении наших данных с данными литературы, вид протеза и его локализация не исключают возможность возникновения протезного эндокардита. Для диагностики гораздо большее значение у лихорадящего больного имеет наличие в анамнезе самого факта хирургического вмешательства и присутствие инородных тел в сердце (протез, электрод). В очередной раз подтверждено преимущество визуализации при чреспищеводной ЭхоКГ по сравнению с трансторакальной при подозрении на ПИЭ и особенно при ИЭ внутрисердечных устройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный ретроспективный анализ собственных случаев ИЭ показал, что протезный и электродный ИЭ отличаются

по механизму развития от ИЭ нативных клапанов, но не клиническими проявлениями: самыми частыми и стабильными проявлениями ИЭ как в основной группе, так и в группе сравнения были слабость, недомогание, повышенная потливость и лихорадка практически у всех больных. В группе участников с электродным эндокардитом достоверно более редкими были проявления СН (всего у 20% больных), а также у больных с электродным ИЭ реже встречалось поражение почек.

Вид протеза (механический или биологический) и его локализация не исключают возможность возникновения протезного эндокардита. У пациентов с электродными устройствами инфекция значительно чаще локализуется только на электроде, в 1/3 случаев на электроде и трикуспидальном клапане.

Повышение температуры тела у больных, перенесших операцию протезирования клапанов сердца или имплантацию внутрисердечного устройства, — основание для обязательного включения ИЭ в круг дифференциального диагноза. Диагностика протезного и электродного ИЭ требует обязательного изначального проведения чреспищеводной ЭхоКГ. Наиболее частым возбудителем ИЭ был и остается золотистый стафилококк.

Правильно подобранная длительная антимикробная терапия у пациентов с ПИЭ способствует снижению необходимости репротезирования клапанов. В то же время более чем половине пациентов с электродным ИЭ требуется хирургическое вмешательство — удаление инфицированного электрода. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Л. И. Пелиновская

Концепция и дизайн исследования — Л. И. Пелиновская

Написание текста — В. А. Мосина, К. Ф. Касымова

Сбор и обработка материала — А. Е. Рязанов, Я. И. Вериги, К. В. Кочкина

Обзор литературы — В. А. Мосина, Л. И. Пелиновская

Анализ материала — В. А. Мосина, Л. И. Пелиновская

Редактирование — В. А. Мосина, И. В. Демко

Утверждение окончательного варианта статьи — И. В. Демко

Contribution of authors:

Concept of the article — Pelinovskaya L. I.

Study concept and design — Pelinovskaya L. I.

Text development — Mosina V. A., Kasymova K. F.

Collection and processing of material — Ryazanov A. E., Verigo Ya. I., Kochkina K. V.

Literature review — Mosina V. A., Pelinovskaya L. I.

Material analysis — Mosina V. A., Pelinovskaya L. I.

Editing — Mosina V. A., Demko I. V.

Approval of the final version of the article — Demko I. V.

Литература/References

- Gomes A., Glaudemans A. W. J. M., Touw D. J., et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 1-14.
- Виноградова Т. Л. Инфекционный эндокардит: современное течение. *Клиницист.* 2013; 3: 4-9.
Vinogradova T. L. Infective endocarditis. Contemporary course. *Klinitsist.* 2013; 3: 4-9. (In Russ.)
- Сулейманов Б. Р., Муратов Р. М. Современные подходы к хирургическому лечению инфекционного эндокардита аортального клапана, осложненного деструкцией корня аорты. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012; 2: 7-11.
Suleymanov B. R., Muratov R. M. Modern approaches of surgical treatment aortic valve's infective endocarditis, complicated by destruction of aortic root. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2012; 2: 7-11. (In Russ.)
- Saberio L. P., Tarek K. E., Zmaili M., et al. Multimodality imaging in the diagnosis and management of prosthetic valve endocarditis: A contemporary narrative review. *World J Cardiol.* 2021; 13 (8): 254-270.
- Нохрин А. В., Одаренко Ю. Н., Кокорин С. Г. Применение эпоксиобработанных ксеноаортальных биопротезов в атриовентрикулярных позициях в условиях инфекционного эндокардита. *Сердечно-сосудистые заболевания.* 2009; 6: 27.
Nokhrin A. V., Odarenko Y. N., Kokorin S. G. Adaptation of epoxy-developed xeno-aortal biological prosthesis for atrioventricular position under infective endocarditis restrictions. *Serdechno-sosudistye zabolevaniya.* 2009; 6: 27. (In Russ.)

6. *Habib G., Lancellotti P., Antunes M. J., et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM), European Heart Journal. 2015; 44: 3075-3128.
7. *Медведев А. П., Косоногов А. Я., Лазарев В. Н., Немирова С. В., Лашманова Д. И., Айвазян С. А.* Сложная реконструктивная операция на ТК при инфекционном эндокардите и электродном сепсисе. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2009; 5: 72-73.
8. *Medvedev A. P., Kosonogov A. Y., Lazarev V. N., Nemrova S. V., Lashmanova D. I., Ayvazian S. A.* Advanced neoplastic operation at tricuspid valve under infective endocarditis and electrode sepsis. Byulleten NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN. 2009; 5: 72-73. (In Russ.)
9. *Муратов Р. М., Малащенко А. И., Скопин И. И., Русанов Н. И.* Влияние типа протеза на результаты хирургического лечения активного протезного эндокардита аортального клапана. Хирургия сердца и сосудов. 2004; 6: 34-40.
10. *Muratov R. M., Malashenkov A. I., Skopin I. I., Rusanov N. I.* Consequence of prosthesis's type on dynamic prosthetic endocarditis' surgical results. Khirurgiya serdtsa i sosudov. 2004; 6: 34-40. (In Russ.)
11. *Сажин А. В., Тягунов А. Е., Мурман М. В.* Лечение гнойных осложнений, возникающих на фоне постоянной электрокардиостимуляции. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; 1: 31-36.
12. *Sazhin A. V., Tyagunov A. E., Murman M. V.* Suppurative complication's treatment on the back of permanent cardiac pacing. Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2012; 1: 31-36. (In Russ.)
13. *Скопин И. И., Мироненко В. А., Алиев Ш. М., Попов Д. А., Беридзе И. З.* Хирургическое лечение протезного эндокардита клапанов сердца. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2012; 1: 31-36.
14. *Skopin I. I., Mironenko V. A., Alyev S. M., Popov D. A., Beridze I. Z.* Surgical management of prosthetic endocarditis of heart's valves. Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova. 2012; 1: 31-36. (In Russ.)
15. *Тюрин В. П.* Инфекционные эндокардиты: руководство. 2-е изд., доп. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 368 с.
16. *Turin V. P.* Infective endocarditis: Guidance. 2 pub., supp. and modified. M.: GEOTAR-Media, 2012. 368 p. (In Russ.)
17. *Резник И. И., Суханов В. А., Зайцева Л. Н.* Инфекционный эндокардит протезированных клапанов сердца: диагностические критерии и лечебная тактика. Сердце. 2006; 8: 433-434.
18. *Reznik I. I., Sukhanov V. A., Zayceva L. N.* Infective endocarditis of heart's prosthetic valves: diagnostic criterion and treatment policy. Serdtshe. 2006; 8: 433-434. (In Russ.)
19. *Сулаймонов Х. М., Муратов Р. М., Беридзе И. З., Бабенко С. И.* Подходы к лечению активного протезного эндокардита митрального клапана. Сердце. 2006; 8: 416-419.
20. *Sulaymonov H. M., Muratov R. M., Beridze I. Z., Babenko S. I.* Strategy for treatment of dynamic prosthetic endocarditis of mitral valve. Serdtshe. 2006; 8: 416-419. (In Russ.)
21. *Siniawski H., Grauham O., Hofmann M., Pasic M., Weng Y., Yankan C., Lehmkuhl H., Hetzer R.* Aortic root abscess and secondary infective mitral valve disease: results of surgical endocarditis treatment. Eur. J. Cardiothorac Surg. 2005; 3: 434-440.
22. *Houard V., Porte L., Delon C., et al.* Prognostic value of residual vegetation after antibiotic treatment for infective endocarditis: A retrospective cohort study. Int J Infect Dis. 2020; 94: 34-40.
23. *Klug D., Balde M., Pavin D., et al.* Factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter – defibrillators: result of a large prospective study. Circulation. 2007; 116: 1349-1355.
24. *Пелиновская Л. И.* Особенности современного течения протезного и электродного эндокардитов. Сибирское медицинское обозрение. 2015; 1: 104-109.
25. *Pelinovskaya L. I.* Features of the modern trend of prosthetic and electrode endocarditis. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2015; 1: 104-109. (In Russ.)
26. *Haydock D., Barratt-Boyes B., Macedo T., et al.* Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients: a comparison of freehand allograft valves with mechanical prostheses and bioprostheses. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2002; 103: 130-139.

Сведения об авторах:

Мосина Валентина Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; кардиолог, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; vamosina@mail.ru

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный

медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; заведующий легочно-аллергологическим центром, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; demko64@mail.ru

Пелиновская Лилия Ивановна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; кардиолог, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; peliv@mail.ru

Рязанов Александр Евгеньевич, кардиолог, заведующий отделением кардиологии № 1, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; cordonar2014@yandex.ru

Вериго Яна Игоревна, к.м.н., кардиолог, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; yana.verigo@yandex.ru

Кочкина Ксения Владимировна, к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; kkksenya@yandex.ru

Касимова Карина Фарман кызы, кардиолог, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; ayaneshiroi@gmail.com

Information about the authors:

Valentina A. Mosina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Cardiologist, Regional State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital; 3A Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; vamosina@mail.ru

Irina V. Demko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Regional State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital; 3A Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; demko64@mail.ru

Liliya I. Pelinovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Cardiologist, Regional State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital; 3A Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; peliv@mail.ru

Aleksandr E. Ryazanov, Head of the Department Of Cardiology, Cardiologist, Regional State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital; 3A Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; cordonar2014@yandex.ru

Yana I. Verigo, Cand. of Sci. (Med.), Cardiologist, Regional State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital; 3A Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; yana.verigo@yandex.ru

Ksenya V. Kochkina, Cand. of Sci. (Med.), doctor of X-ray endovascular methods of diagnosis and treatment, Regional State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital; 3A Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; kkksenya@yandex.ru

Karina F. Kasymova, Cardiologist, Regional State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital; 3A Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ayaneshiroi@gmail.com

Поступила/Received 06.05.2024

Поступила после рецензирования/Revised 01.06.2024

Принята в печать/Accepted 03.06.2024

Превентивные подходы к анализу неблагоприятного воздействия производственных факторов в нефтехимической промышленности на распространенность болезней сердечно-сосудистой системы и профилактику техногенных чрезвычайных ситуаций

Н. В. Семенова¹ ✉

А. С. Вьялцин²

С. В. Вьялцин³

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, natali1980-07-21@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-5498-5277>

² Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, aleksey_vyaltsin@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-2569-438X>

³ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия, vyulcin_58@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-8597-3391>

Резюме

Цель работы. Оценка распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы среди работников нефтехимического производства с выделением ведущих факторов риска, определением их влияния на здоровье в процессе трудовой деятельности на вредных производствах.

Результаты. В настоящее время в России, как и во всем мире, регистрируется рост заболеваемости и смертности от патологии сердечно-сосудистой системы. Сотрудники нефтехимического производства подвергаются воздействию множества дополнительных факторов производственной среды, что в свою очередь повышает кардиоваскулярный риск у данной когорты населения. В нашей стране нефтехимия является одной из основных отраслей промышленности, имеющей важное экономическое и социальное значение, что делает еще более актуальным изучение данной проблемы. Наиболее часто встречающейся кардиоваскулярной патологией в изучаемой популяции по результатам многих исследований является артериальная гипертензия. Высокую распространенность данной нозологии многие исследователи связывают не только с непосредственным влиянием производственных факторов, но и с количеством проработанных лет на предприятиях нефтехимической промышленности. Были выявлены основные производственные факторы, способствующие развитию заболеваний системы кровообращения у сотрудников нефтехимии, например, шум, воздействие вредных химических веществ, повышенный уровень стресса и напряженность во время рабочего процесса. Данные факторы действуют на организм рабочего постоянно и способствуют повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение. Проанализированы основные аспекты патологического влияния факторов производства на организм рабочих. Представленные материалы помогут более детально и узконаправленно разрабатывать меры профилактики развития заболеваний системы кровообращения, учитывая влияние не только основных известных факторов риска, но и дополнительных воздействий во время трудового процесса. Предлагаемые мероприятия должны быть направлены на модификацию и улучшение существующих профилактических и гигиенических мер, а также способствовать улучшению состояния здоровья работников нефтехимического производства и уменьшению заболеваемости данными нозологиями, что в свою очередь позволит продлить трудоспособность сотрудников и сократить экономические потери на производстве.

Ключевые слова: нефтехимическая промышленность, сердечно-сосудистые заболевания, производственные факторы, артериальная гипертензия

Для цитирования: Семенова Н. В., Вяльцин А. С., Вяльцин С. В. Превентивные подходы к анализу неблагоприятного воздействия производственных факторов в нефтехимической промышленности на распространенность болезней сердечно-сосудистой системы и профилактику техногенных чрезвычайных ситуаций. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 21-25. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.003>

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

Preventive approaches to the analysis of the adverse impact of production factors in the petrochemical industry on the prevalence of diseases of the cardiovascular system and prevention of man-made emergencies

Natalia V. Semenova¹ ✉

Aleksei S. Vyaltzin²

Sergei V. Vyaltzin³

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia, natali1980-07-21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5498-5277>

² Omsk State Medical University, Omsk, Russia, aleksey_vyaltzin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2569-438X>

³ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, vyulcin_58@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8597-3391>

Abstract

Objective. Currently, in Russia, as well as all over the world, an increase in morbidity and mortality from pathologies of the cardiovascular system is registered. Employees of petrochemical production are exposed to a large number of additional factors of the production environment, which in turn increases the cardiovascular risk in this cohort of the population. Petrochemistry is also one of the main industries of great economic and social importance for our country, which makes the study of this problem more relevant.

Results. According to the results of many studies, the most common cardiovascular pathology in the studied population is arterial hypertension. Many researchers associate the high prevalence of this nosology not only with the direct influence of production factors, but also with the number of years worked at petrochemical enterprises. The main production factors contributing to the development of circulatory system diseases in petrochemicals employees were identified, for example, noise, exposure to chemical harmful substances, increased stress levels and tension during the work process. These factors act on the worker's body constantly and contribute to an increased risk of developing cardiovascular diseases. The main aspects of the pathological influence of production factors on the health of the workers' organism are analyzed. With the help of the obtained data, ways to solve the problem under study were proposed. The presented materials will help to develop measures for the prevention of the development of diseases of the circulatory system in more detail and narrowly, taking into account the influence of not only the main known risk factors, but additional impacts during the labor process.

Conclusion. The proposed measures should be aimed at modifying and improving existing preventive and hygienic measures, as well as contribute to improving the health of petrochemical production workers and reducing the incidence of these nosologies, which in turn will prolong the working capacity of employees and reduce economic losses in production.

Keywords: petrochemical industry, cardiovascular diseases, production factors, arterial hypertension

For citation: Semenova N. V., Vyaltzin A. S., Vyaltzin S. V. Preventive approaches to the analysis of the adverse impact of production factors in the petrochemical industry on the prevalence of diseases of the cardiovascular system and prevention of man-made emergencies. Lechaschi Vrach. 2024; 12 (27): 21-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.003>

Conflict of interests. Not declared.

Одной из основных отраслей промышленности в России является нефтехимия [1, 2]. Она имеет важное экономическое и социальное значение для нашей страны [2]. Однако не стоит забывать про негативное влияние нефтехимической промышленности. Предприятия, связанные с производством и переработкой нефти, являющиеся объектами повышенной пожароопасности, что в свою очередь может привести к серьезным чрезвычайным ситуациям (ЧС) и трудно устранимым последствиям. Наиболее характерными аварийными ситуациями на предприятиях нефтехимии являются взрывы в компрессорах, разрывы трубопроводов, неисправности в рабочих установках [3]. Стоит отметить, что, благодаря усовершенствованию системы безопасности и технологий производства на объектах хранения и переработки нефтяных продуктов, в России уже несколько лет наблюдается тенденция к уменьшению количества ЧС подобного техногенного характера [4].

Но в современном мире множество исследователей [5, 6] уделяют внимание не аварийным ситуациям, а осо-

бенностям рутинного ежедневного труда на производстве. Работа с нефтью, смазочными материалами, бензином и другими вредными факторами нефтехимического производства приводит к развитию хронических соматических заболеваний [4, 5], оказывая влияние на сердечно-сосудистую, дыхательную, опорно-двигательную и другие системы организма [4]. Также немаловажную роль играют производственные факторы труда: вибрация, шум, напряженность рабочего процесса, химические факторы среды и другие [7, 8]. Особое значение придается изучению влияния факторов нефтехимического производства на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС), поскольку в настоящее время именно болезни системы кровообращения (БСК) лидируют по показателям заболеваемости и смертности во всем мире [9].

Целью данной работы было провести анализ заболеваемости БСК среди работников нефтехимической промышленности, оценить влияние производственных факторов на состояние СССР сотрудников нефтехимии.

Задачи работы:

1. Определить распространенность патологии ССС среди работников нефтехимического производства.

2. Изучить основные производственные факторы, влияющие на развитие БСК.

3. Выявить возможный комплекс профилактических мероприятий для диагностики и профилактики БСК на нефтехимическом производстве.

В настоящее время большое внимание уделяется не только медикаментозной терапии заболеваний ССС, но и модификации образа жизни [10, 11]. Наиболее распространенными факторами риска развития БСК являются артериальная гипертензия (АГ), курение, избыток веса, сахарный диабет, стресс и малоподвижный образ жизни [10]. У работников нефтехимической промышленности данный перечень факторов пополняется пагубным воздействием производственной среды: шум, общая технологическая вибрация, воздействие токсических продуктов, неблагоприятный микроклимат [5, 12]. В связи с воздействием факторов производства сотрудники нефтехимии имеют еще более высокий кардиоваскулярный риск. В исследовании Г. А. Файзуллиной и соавт. [13] 2018 г. было обследовано 47 работников нефтехимического производства и изучена распространенность основных патологий ССС. Самой часто встречающейся нозологией оказалась гипертоническая болезнь (ГБ) — 57,4%, причем почти у половины опрошенных (42,6%) была диагностирована третья степень АГ. Также был оценен суммарный сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Большинство рабочих (53,2%) в возрасте 40 лет и старше имели умеренный риск, почти треть респондентов (27,6%) — высокий и 19,2% исследуемых входят в когорту с низким риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в течение ближайших 10 лет.

Подобное исследование было проведено А. И. Маликовой и соавт. [6] в 2020 г. Для изучения состояния ССС были отобраны 62 сотрудника нефтехимических предприятий и проведено комплексное обследование с использованием различных клинико-лабораторных методов. Результаты показали, что ГБ по-прежнему занимает лидирующие позиции среди БСК у работников нефтехимической промышленности, однако теперь повышенное артериальное давление (АД) зафиксировано у 98,4%, причем гипотензивные препараты принимают лишь 51,6% опрошенных. Также, у 51,6% респондентов диагностированы цереброваскулярные заболевания и 16,1% страдают ишемической болезнью сердца.

Учитывая имеющиеся данные, мы видим, что самой распространенной сердечно-сосудистой патологией у работников нефтехимии является ГБ. Такая широкая распространенность заболевания у данной когорты населения на протяжении нескольких лет привлекала внимание многих исследователей [14–16]. Выяснилось, что стаж работы напрямую связан с развитием ГБ [17]. Анализ показателей гемодинамики, проведенный сотрудниками Оренбургского государственного медицинского университета, показал, что число людей с повышенным систолическим АД по мере увеличения стажа работы возрастает на 20%, а с высоким диастолическим АД — на 14% [15]. Также известно, что стаж работы свыше 20 лет значительно повышает риск развития АГ у аппаратчиков и слесарей по ремонту нефтяного оборудования [14].

Хронический стресс оказывает негативное воздействие на работу сердца и сосудов [18, 19]. У работников нефтехимической промышленности повышенный уровень стресса и тревожности связан со многими факторами, например,

повышенной ответственностью за результат работы, опасностью производства, зачастую большим объемом работы и дефицитом времени на ее выполнение, повышенным риском аварийных ситуаций [7, 14, 20, 21]. Л. А. Каримова и соавт. [16] в своей работе 2019 г. отмечают, что, по итогам анкетирования 990 работников нефтехимического предприятия, немаловажными стрессогенными факторами показали себя посменный график работы, низкая заработная плата, а также страх потерять место работы. Похожее тестирование, в котором участвовали 516 сотрудников нефтехимического производства, проведенное Н. А. Мулдашевой и соавт. [14] в 2020 г., показало, что менее трети анкетированных (27,8%) довольны условиями труда и не испытывают тревожности на рабочем месте. Для оценки уровня тревожности рабочих использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS). В итоге у 48% работников выявлен повышенный уровень беспокойства по шкале тревоги и у 23% — повышенные значения по шкале депрессии. Данные обстоятельства диктуют необходимость разработки программы и иных профилактических мер для повышения стрессоустойчивости и профилактики БСК у сотрудников нефтехимической промышленности.

Производственный шум также оказывает влияние как на состояние организма в целом, так и на ССС в частности [22]. На предприятиях нефтехимии основным источником шума является оборудование, причем действует этот фактор на установках постоянно [15]. По имеющимся данным, вследствие постоянного воздействия шума отмечаются изменения показателей ССС, что способствует повышению кардиоваскулярного риска [23, 24]. А. А. Атаманчук и соавт. [23] в работе 2019 г. исследовали взаимосвязь между производственным шумом и вероятностью развития АГ у 108 работников производства. Респондентов разделили на две группы: 61 человек постоянно находился под воздействием производственного шума (группа наблюдения), оставшиеся 47 вошли в группу сравнения. Обнаружилось, что при стаже работы менее 15 лет АГ диагностировалась у 6,7% сотрудников в группе наблюдения и у 4% рабочих в группе сравнения. При стаже свыше 15 лет АГ встречалась у 24,1% и 8,3% соответственно. Авторы пришли к выводу о высоком уровне профессиональной обусловленности развития АГ у работников с выслугой более 15 лет, причем основной вклад в развитие данной патологии вносит именно производственный шум.

Значимую роль в развитии заболеваний ССС играют интоксикации на нефтехимическом производстве, развивающиеся вследствие постоянного контакта с вредными химическими производственными факторами [25–27]. Особое внимание уделяют воздействию ароматических углеводородов [25, 28]. Острые интоксикации аренами проявляются в преимущественном поражении нервной системы, однако постоянное влияние данных органических соединений приводит к возникновению хронической интоксикации с поражением всех органов и систем, в том числе и ССС [25]. При длительной работе на нефтехимическом производстве могут развиваться аритмии, например брадикардия со склонностью к повышению АД [25]. Подобное влияние связывают со специфическим воздействием арен на отдельные участки центральной нервной системы, отвечающие за координированную работу сердца, а также на автономные внутрисердечные системы регуляции ритма [29]. Помимо того, развитие различных аритмий связывают с нарушением транспорта натрия и калия, возникающим вследствие хронического воздействия токсических продуктов на нефтехимических предприятиях [27, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа литературы были выявлены высокие показатели заболеваемости БСК среди сотрудников нефтехимического производства. Самой часто встречающейся патологией ССС является ГБ, что связывают с влиянием стрессовых факторов на предприятия, стажем работы и воздействием физических факторов на организм рабочего. Выявлены и другие факторы производства, влияющие на состояние работы сердца, что позволяет более тщательно проработать лечебно-профилактические меры на нефтехимических установках с учетом не только известных стандартных факторов риска развития ССЗ, но и принимая во внимание воздействие специфических производственных факторов трудового процесса. В связи с этим необходимы модификация и совершенствование гигиенических и профилактических мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья сотрудников нефтехимической промышленности. Комплекс здоровьесберегающих мер должен способствовать оптимизации условий рабочей среды, улучшению состояния работников и уменьшению заболеваемости среди сотрудников нефтехимии, а также влиять на продление трудоспособности данной когорты населения. **ЛВ**

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. Ягудина Л. Р., Габдуллина Г. К. Инструменты государственного регулирования нефтехимической промышленности РФ. Финансовая экономика. 2020; 11: 312-315.
Yagudina L. R., Gabdullina G. K. Instruments of state regulation of the petrochemical industry of the Russian Federation. Finansovaya ekonomika. 2020; 11: 312-155. (In Russ.)
2. Габдуллина Г. К., Гафиятов И. З. Состояние и перспективы развития российской нефтехимической промышленности. Наука Красноярья. 2020; 3 (4): 21-27.
Gabdullina G. K., Gafiyatov I. Z. The state and prospects of development of the Russian petrochemical industry. Nauka Krasnoyarya. 2020; 3 (4): 21-27. (In Russ.)
3. Валеева Э. Т., Каримова Л. К., Бакиров А. Б., Маврина Л. Н. Условия труда и особенности формирования профессиональных заболеваний у работников нефтехимических производств. Здравоохранение РФ. 2014; 5: 23-26.
Valeeva E. T., Karimova L. K., Bakirov A. B., Mavrina L. N. Working conditions and features of the formation of occupational diseases in workers of petrochemical industries. Zdravookhranenie RF. 2014; 5: 23-26. (In Russ.)
4. Ситников М. В. Аналитический обзор опасных свойств нефтепродуктов на нефтяных терминалах России. StudNet. 2021; 6: 288-305.
Sitnikov M. V. Analytical review of hazardous properties of petroleum products at Russian oil terminals. StudNet. 2021; 6: 288-305. (In Russ.)
5. Воробьева А. А., Власова Е. М., Гимранова Г. Г. и др. Риск развития эндотелиальной дисфункции у работников нефтеперерабатывающих предприятий в условиях длительной экспозиции химическим и физическим факторами. Медицина труда и экология человека. 2018; 4: 101-109.
Vorobyeva A. A., Vlasova E. M., Gimranova G. G., et al. The risk of developing endothelial dysfunction in workers of oil refineries in conditions of prolonged exposure to chemical and physical factors. Meditsina truda i ekologiya cheloveka. 2018; 4: 101-109. (In Russ.)
6. Маликова А. И., Гимаева З. Ф., Газизова Н. Р. др. Оценка распространенности и факторов риска развития болезней систем кровообращения у работников нефтехимического производства. Медицина труда и экология человека. 2020; 3 (23): 45-51.
Malikova A. I., Gimaeva Z. F., Gazizova N. R., et al. Assessment of the prevalence and risk factors for the development of diseases of the circulatory systems in workers of petrochemical production. Meditsina truda i ekologiya cheloveka. 2020; 3 (23): 45-51. (In Russ.)
7. Харлашова Н. В., Адамович Д. Н. Пофакторная оценка условий труда и трудового процесса операторов технологических установок на нефтеперерабатывающем предприятии. Евразийский союз ученых. Технические науки. 2015; 4 (13): 79-83.
Kharlashova N. V., Adamovich D. N. Factorial assessment of working conditions and labor process of operators of technological installations at an oil refinery. Evraziiskii soyuz uchenykh. Tekhnicheskie nauki. 2015; 4 (13): 79-83. (In Russ.)
8. Kersten N., Backe E. Occupational noise and myocardial infarction: considerations on the interrelation of noise with job demands. Noise Health. 2015; 17 (75): 116-122. DOI: 10.4103/1463-1741.153403.
9. Boytsov S. A., Drapkina O. M., Shlyakhto E. V., et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovasc. Ther. Prev. 2021; 20 (5): 3007. DOI: 10. 15829/1728-8800-2021-3007.
10. Saha S. P., Banks M. A., Wayne T. F. Managing Cardiovascular Risk Factors without Medications: What is the Evidence? Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry. 2020; 19 (1): 8-16. DOI: 10. 2174/1871525718666200518093418.
11. Ланко И. В., Жеглова А. В., Богатырева И. А. и др. Здоровьесберегающие мероприятия в профилактике заболеваний, ассоциированных с условиями труда. Здравоохранение Российской Федерации. 2021; 65 (4): 372-8.
Lapko I. V., Zheglova A. V., Bogatyreva I. A., et al. Health-saving measures in the prevention of diseases associated with working conditions. Zdravookhranenie RF. 2021; 65 (4): 372-378.
12. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39 (33): 3021-3104. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehy339.
13. Файзуллина Г. А., Газизова Н. Р., Шайнурова З. Д. и др. Оценка факторов сердечно-сосудистого риска у работников нефтехимических производств. Медицина труда и экология человека. 2018; 4 (16): 78-82.
Fayzullina G. A., Gazizova N. R., Shaynurova Z. D., etc. Assessment of cardiovascular risk factors in workers of petrochemical industries. Meditsina truda i ekologiya cheloveka. 2018; 4 (16): 78-82. (In Russ.)
14. Мулдашева Н. А., Каримова Л. К., Гимаева З. Ф., Абдрахманова Е. Р. Стресс как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у работников химических производств. Медицина труда и экология человека. 2020; 4 (24): 34-40.
Muldasheva N. A., Karimova L. K., Gimaeva Z. F., Abdrakhmanova E. R. Stress as a risk factor for the development of cardiovascular diseases in chemical workers. Meditsina truda i ekologiya cheloveka. 2020; 4 (24): 34-40. (In Russ.)
15. Моввергоз С. В., Сетко Н. П., Сетко А. Г. и др. Оценка профессиональных рисков здоровью операторов нефтехимического производства и их физиолого-гигиеническая обусловленность. Гигиена и санитария. 2016; 10: 1002-1007.
Movergoz S. V., Setko N. P., Setko A. G., et al. Assessment of occupational health risks of petrochemical production operators and their physiological and hygienic conditionality. Gigiena i sanitariya. 2016; 10: 1002-1007. (In Russ.)
16. Каримова Л. К., Гимаева З. Ф., Галимова Р. Р. и др. Оценка кардиоваскулярного риска у работников нефтехимических производств и разработка программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Гигиена и санитария. 2019; 98 (9): 978-983.
Karimova L. K., Gimaeva Z. F., Galimova R. R., et al. Cardiovascular risk assessment and development of a prevention program for cardiovascular diseases among petrochemical workers. Gigiena i sanitariya.

- 2019; 98 (9): 978-983. (In Russ.) DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-9-978-983
17. Бакиров А. Б., Бадамшина Г. Г., Гимранова Г. Г. и др. Состояние здоровья работников нефтехимического производства. SR. 2015; 3 (6): 37-41. Bakirov A. B., Badamshina G. G., Gimranova G. G., etc. The state of health of petrochemical production workers. SR. 2015; 3 (6): 37-41. (In Russ.) DOI: 10.15587/2313-8416.2015.36500.
18. Sher L. D., Geddie H., Olivier L., et al. Chronic stress and endothelial dysfunction: mechanisms, experimental challenges, and the way ahead. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020; 319 (2): H488-H506. DOI: 10.1152/ajpheart.00244.2020.
19. Bukhtiyarov I. V., Yushkova O. I., Fesenko M. A., Merkulova A. G. Fatigue risk assessment for workers with neuro-enotional labor. Heal. Risk Anal. 2018; 8 (1): 66-77. DOI: 10.21668/health.risk/2018.1.08.
20. Гимаева З. Ф., Капцов В. А., Каримова Л. К. и др. Производственные и непроизводственные факторы риска развития профессионального стресса у работников нефтехимических производств. Пермский медицинский журнал. 2015; 32 (6): 63-70. Gimaeva Z. F., Kapstov V. A., Karimova L. K., et al. Production and non-production risk factors for the development of occupational stress in workers of petrochemical industries. Permskii meditsinskii zhurnal. 2015; 32 (6): 63-70. (In Russ.)
21. Чеботарёв А. Г. Состояние условий труда и профессиональной заболеваемости работников горнодобывающих предприятий. Горная промышленность. 2018; 1 (137): 92-5. Chebotarev A. G. The state of working conditions and occupational morbidity of workers of mining enterprises. Gornaya promyshlennost. 2018; 1 (137): 92-5. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.30686/1609-9192-2018-1-137-92-95>.
22. Тиунова М. И., Власова Е. М., Носов А. Е., Устинова О. Ю. Влияние производственного шума на развитие артериальной гипертензии у работников металлургических производств. Медицина труда и промышленная экология. 2020; (4): 264-267. Tiunova M. I., Vlasova E. M., Nosov A. E., Ustinova O. Yu. Influence of industrial noise on the development of arterial hypertension in workers of metallurgical manufactures. Meditsina truda i ekologiya cheloveka. 2020; (4): 264-267. (In Russ.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-4-264-267>.
23. Атаманчук А. А., Дмитрук Л. И., Горенков Р. В. Роль неблагоприятных профессиональных факторов в формировании гипертонической болезни у рабочих. Медицина труда и промышленная экология. 2019; (9): 546-547. Atamanchuk A. A., Dmitruk L. I., Gorenkov R. V. The role of adverse occupational factors in the formation of hypertension in workers. Meditsina truda i ekologiya cheloveka. 2019; (9): 546-547. (In Russ.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-546-547>.
24. Spirin V. F., Starshov A. M. On certain issues related to chronic exposure to occupational noise and impacts exerted by it on workers' bodies (literature review). Heal. Risk Anal. 2021; 8 (1): 186-196. DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.19.
25. Минченко Л. А. Отравление ароматическими углеводородами и направления дезинтоксикации. Вопросы устойчивого развития общества. 2021; 3: 360-4. Minchenko L. A. Poisoning with aromatic hydrocarbons and directions of detoxification. Voprosy ustoychivogo razvitiya obshchestva. 2021; 3: 360-4. (In Russ.) DOI: 10.34755/IROK.2021.83.95.077.
26. Сабитова Р. И., Кравец Е. Д., Галиуллина Э. Ф. и др. Оценка состояния неспецифической защиты организма рабочих при воздействии токсических факторов производства химии и нефтехимии. Казанский медицинский журнал. 2016; 97 (5): 784-92. Sabitova R. I., Kravets E. D., Galiullina E. F., etc. Assessment of the state of nonspecific protection of the workers' body under the influence of toxic factors of chemical and petrochemical production. Kazanskii meditsinskii zhurnal. 2016; 97 (5): 784-92. (In Russ.) DOI: 10.17750/KMJ2016-784.
27. Слепцова А. И., Бакиров А. Б., Масыгутова Л. М. Состояние периферической крови как показатель ранних нарушений здоровья у работников современных предприятий добычи и переработки нефти. Современное состояние вопроса. ЗНиСО. 2017; 11 (296): 25-28. Sleptsova A. I., Bakirov A. B., Masyagutova L. M. The state of peripheral blood as an indicator of early health disorders in workers of modern oil production and refining enterprises. The current state of the issue. ZNiSO. 2017; 11 (296): 25-8. (In Russ.)
28. Chelakova Yu. A., Dolgikh O. V. Features of cell regulation and specific hypersensitivity of workers employed in the petrochemical plant with the pathology of the cardiovascular system. Occupational Health and Human Ecology. 2020; 2: 25-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2020-10204>.
29. Holme J. A., Brinchmann B. C., Refsnes M., et al. Potential role of polycyclic aromatic hydrocarbons as mediators of cardiovascular effects from combustion particles. Environ. Heal. A Glob. Access Sci. Source. 2019; 18 (1): 1-18. DOI: 10.1186/s12940-019-0514-2.
30. Дубовая А. В., Сухарева Г. Э. Влияние химических элементов на биоэлектрические процессы в сердечной мышце и возникновение аритмии. Практическая медицина. 2017; 2 (103): 34-39. Dubovaya A. V., Sukhareva G. E. The influence of chemical elements on bioelectric processes in the heart muscle and the occurrence of arrhythmia. Prakticheskaya meditsina. 2017; 2 (103): 34-39. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Семенова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры экстремальной и доказательной медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12; natali1980-07-21@mail.ru,

Вяльцин Алексей Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12; aleksey_vyaltsin@mail.ru

Вяльцин Сергей Валентинович, к.м.н., доцент кафедры медицины катастроф, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 460002, Оренбург, Парковый пр., 7; vyulcin_58@mail.ru

Information about the authors:

Natalia V. Semenova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Extreme and Evidence-Based Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12 Lenina str., Omsk, 644099, Russia; natali1980-07-21@mail.ru

Alexey S. Vyaltcin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12 Lenina str., Omsk, 644099, Russia; aleksey_vyaltsin@mail.ru

Sergey V. Vyaltcin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Disaster Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 7 Parkovaya Ave., Orenburg, 644099, Russia; vyulcin_58@mail.ru

Поступила/Received 01.07.2024

Поступила после рецензирования/Revised 08.08.2024

Принята в печать/Accepted 10.08.2024

Уровень С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от состава тела

В. И. Шевцова¹ ✉

А. А. Пашкова²

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, shevvi17@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, apashkova@vrngmu.ru, <https://orcid.org/0009-0002-9026-7763>

Резюме

Введение. Изменения состава тела ассоциированы с течением заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности, при которой часто встречаются саркопения, ожирение, саркопеническое ожирение и кахексия. Связь между ожирением и хронической сердечной недостаточностью особенно характерна для пациентов с сохраненной фракцией выброса. При этом исследователи отмечают взаимовлияние заболевания и состава тела за счет патогенетических изменений в нейрогуморальной системе и поддерживающегося метавоспаления при хронической сердечной недостаточности. С-реактивный белок является маркером системного воспаления, а сочетание снижения массы тела и системного воспаления является критерием кахексии. **Цель работы.** Изучить ассоциацию изменения уровня высокочувствительного С-реактивного белка с клиническим статусом и составом тела пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. Проведены оценка состава тела и клиническая характеристика течения заболевания 298 пациентов с хронической сердечной недостаточностью вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и гипертонической болезни. Пациенты разделены на 5 групп в зависимости от массы тела и наличия саркопении. Определены функциональная активность пациентов, систолическая функция левого желудочка, уровень высокочувствительного С-реактивного белка.

Результаты. Хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка $\geq 50\%$ чаще встречалась у пациентов с ожирением. Худшие результаты функциональной активности были у пациентов со сниженной массой тела и саркопенией, при этом показатели пациентов с саркопеническим ожирением были хуже, чем только с ожирением или только с саркопенией. Уровень маркера высокочувствительного С-реактивного белка в группе пациентов с саркопеническим ожирением (Ме 6,53 мг/л [3,95–8,01]) значимо отличался от показателя в группах пациентов без саркопении (Ме 3,89 мг/л [3,85–5,46]), без ожирения (Ме 3,9 мг/л [3,15–5,37]) и без нарушений состава тела (Ме 4,4 мг/л [2,78–5,23]). Значения были сопоставимы в группах пациентов с саркопеническим ожирением и со сниженной массой тела и саркопенией.

Заключение. Течение хронической сердечной недостаточности отличается в зависимости от состава тела. Фенотип хронической сердечной недостаточности с фракцией выброса левого желудочка $\geq 50\%$ чаще ассоциирован с ожирением. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка отражает интенсивность системного воспаления, которое является патогенетической основой как хронической сердечной недостаточности, так и саркопенического ожирения. Активность метавоспаления при саркопеническом ожирении влияет на функциональную активность пациента с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, саркопеническое ожирение, состав тела, С-реактивный белок

Для цитирования: Шевцова В. И., Пашкова А. А. Уровень С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от состава тела. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 26–31. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.004>

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

The level of c-reactive protein in patients with chronic heart failure, depending on body composition

Veronica I. Shevcova¹ ✉

Anna A. Pashkova²

¹ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, shevvi17@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>

² Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, apashkova@vrngmu.ru, <https://orcid.org/0009-0002-9026-7763>

Abstract

Background. Changes in body composition are associated with the course of diseases, including chronic heart failure. In chronic heart failure, changes in body composition such as sarcopenia, obesity, sarcopenic obesity and cachexia are common. The association between obesity and chronic heart failure is especially characteristic for patients with preserved ejection fraction. At the same time, the researchers note the mutual influence of the disease and body composition due to pathogenetic changes in the neurohumoral system, which is supported by metaflammation in CHF. C-reactive protein is a marker of systemic inflammation, and the combination of weight loss and systemic inflammation are criteria for cachexia.

Objective. To study the association of changes in the level of hs-CRP with the clinical status and body composition of patients with chronic heart failure.

Material and methods. The body composition and clinical characteristics of the disease course in 298 patients with chronic heart failure due to cardiovascular diseases and hypertension were evaluated. The patients were divided into 5 groups depending on body weight and the presence of sarcopenia. The functional activity of patients, systolic function of the left ventricle, and the level of hs-CRP were determined.

Results. HFpEF was more common in obese patients. The worst results of functional activity were typical for patients with reduced body weight and sarcopenia, while the rates of patients with sarcopenic obesity were worse than those of patients with obesity alone or sarcopenia alone. The level of the hs-CRP marker in the group of patients with sarcopenic obesity (Me 6.53 mg/l [3.95-8.01]) significantly differed from the indicator in the groups of patients without sarcopenia (Me 3.89 mg/l [3.85-5.46]), without obesity (Me 3.9 mg/l [3.15-5.37]) and without disorders body composition (Me 4.4 mg/l [2.78-5.23]). The values were comparable in the groups of patients with sarcopenic obesity and with reduced body weight and sarcopenia.

Conclusions. The course of chronic heart failure varies depending on body composition. The HFpEF phenotype is more often associated with obesity. The level of hs-CRP reflects the level of systemic inflammation, which is the pathogenetic basis of both chronic heart failure and sarcopenic obesity. The activity of metaflammation in sarcopenic obesity affects the functional activity of a patient with chronic heart failure.

Keywords: chronic heart failure, sarcopenic obesity, body composition, C-reactive protein

For citation: Shevcova V. I., Pashkova A. A. The level of c-reactive protein in patients with chronic heart failure, depending on body composition. *Lechaschi Vrach.* 2024; 12 (27): 26-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.004>

Conflict of interests. Not declared.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и встречается у 7% населения. Проспективное многоцентровое исследование SICA-HF (Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure), посвященное анализу коморбидной патологии у пациентов с ХСН, показало, что зачастую для них характерно изменение состава тела в виде увеличения жировой и снижения мышечной массы – саркопеническое ожирение (СОж) [1]. СОж в настоящий момент определяется как состояние, сопровождающееся увеличением жировой и снижением мышечной массы. Патогенетической основой ХСН и СОж является системное воспаление [2, 3]. Известным маркером системного воспаления является С-реактивный белок (СРБ), определяемый высокочувствительным методом (вчСРБ), а его уровень в крови коррелирует с тяжестью и исходами ХСН и СОж [4, 5]. Следовательно, концентрация вчСРБ при этих патологиях имеет клиническую значимость и требует дальнейшего изучения.

Целью данного исследования было изучение уровня вчСРБ у пациентов с ХСН и разным составом тела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективном исследовании приняли участие 298 пациентов БУЗ ВО ВГКП № 7, № 18 и кардиологического отделения БУЗ ВО ВОКБ № 1. Протокол и дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследования являлись: подтвержденная согласно клиническим рекомендациям Минздрава ХСН вследствие ССЗ и гипертонической болезни, отсутствие выраженных отеков. Критериями исключения были наличие у пациента ХСН другой этиологии, выраженный отечный синдром, невозможность пройти биоимпедансометрию. Все пациенты получали лечение согласно актуальным клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ.

С целью оценки состава тела всем пациентам было проведено анкетирование по опроснику SARC-F (SARCOPENIA-FAST), выполнены кистевая динамометрия, биоимпедансометрия, тест скорости ходьбы на 4 м. Критериями диагностики саркопении являлись:

- более 4 баллов по опроснику SARC-F;
- снижение скорости ходьбы менее 0,8 м/с;
- снижение мышечной массы по результатам проведения биоимпедансометрия.

Критерием диагностики ожирения являлся индекс массы тела (ИМТ) выше 30 кг/м².

Для определения клинического состояния пациента с ХСН и функционального класса (ФК) была использована шкала оценки клинического статуса (ШОКС), утвержденная клиническими рекомендациями и одобренная Минздравом России, и тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), также изучались показатели фракции выброса (ФВ) пациентов и уровень вЧСРБ, который определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА, Cloud-clone, Китай). Показатели N-концевого фрагмента натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP) определялись методом ИФА с помощью наборов ELISA Kit for NT-ProBNP (Cloud-Clone Corp., KHP).

Пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от состава тела – наличия ожирения и саркопении. Первая группа: сниженная масса + саркопении (n = 45); вторая группа: нормальная масса + саркопении (n = 79); третья группа: нормальная масса без саркопении (n = 49); четвертая группа: ожирение + саркопении (n = 72); пятая группа: ожирение без саркопении (n = 53).

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводились в электронных таблицах Microsoft Office Excell 2010. Статистический анализ осуществлялся с помощью программы IBSS Statistics 25.0. Для определения целесообразности применения методов параметрического анализа каждая из сравниваемых совокупностей оценивалась на предмет ее соответствия закону нормального распределения с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Данные во всех группах, включенных в работу, имели распределение, отличное от нормального, поэтому материалы исследования были статистически обработаны с использо-

ванием методов непараметрического анализа. В качестве меры центральной тенденции указывалась медиана (Me), а меры изменчивости – межквартильный интервал (Q1-Q3).

Для анализа половой структуры в различных группах использован точный критерий Фишера. Для оценки наличия статистически значимых различий между изучаемыми параметрами в пяти группах на каждом этапе использовался Н-критерий Краскера – Уоллиса. При наличии значимых межгрупповых различий выполнялись апостериорные парные сравнения групп между собой с помощью критерия Данна. Для снижения вероятности возникновения ошибок первого рода уровень значимости межгрупповых различий корректировался с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений.

Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении половой структуры (табл. 1) в зависимости от принадлежности к группе не было выявлено статистически значимых различий (точный критерий Фишера = 2,475 при $p = 0,653$).

При сравнении возрастной структуры (табл. 2) в зависимости от принадлежности к группе не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,653$).

На первом этапе исследования были оценены показатели, характеризующие состав тела, в разных группах (табл. 3).

На втором этапе исследования было оценено течение заболевания в разных группах. Клинический статус пациентов, отражающий течение заболевания, представлен в табл. 4.

В ходе исследования выявлены статистически значимые различия по ФВ у пациентов. При этом в группах 4 и 5 (пациенты с ожирением) преобладали значения, характерные для ХСН с сохраненной ФВ.

Статистически значимые результаты исследования ТШХ ($p_{1-2, 3, 4, 5} < 0,001$) показывают, что в первой группе со сни-

Таблица 1. Гендерная структура участников исследования [таблица составлена авторами] / The gender structure of the study participants [table is compiled by the authors]

Показатель	Статистические показатели	Группы наблюдений					Всего
		1-я, сниженная масса + саркопении	2-я, нормальная масса + саркопении	3-я, нормальная масса без саркопении	4-я, ожирение + саркопении	5-я, ожирение без саркопении	
Мужчины	Абс.	19	26	18	32	20	115
	%	42,2	32,9	36,7	44,4	37,7	38,6
Женщины	Абс.	26	53	31	40	33	183
	%	57,8	67,1	63,3	55,6	62,3	61,4
Всего	Абс.	45	79	49	72	53	298

Таблица 2. Возрастная структура участников исследования [таблица составлена авторами] / The age structure of the study participants [table is compiled by the authors]

Показатель	Статистические показатели	Группы наблюдений				
		1-я, сниженная масса + саркопении	2-я, нормальная масса + саркопении	3-я, нормальная масса без саркопении	4-я, ожирение + саркопении	5-я, ожирение без саркопении
Возраст (лет)	Me	60	61	65	59	59
	Q1-Q3	53-69	54-68	53-71	51,5-66	51-67

Таблица 3. Показатели, характеризующие состав тела пациентов [таблица составлена авторами] / Indicators characterizing the body composition of patients [table is compiled by the authors]

Показатель	Статистические показатели	Группы наблюдений				
		1-я, сниженная масса + саркопения	2-я, нормальная масса + саркопения	3-я, нормальная масса без саркопении	4-я, ожирение + саркопения	5-я, ожирение без саркопении
Возраст* (лет)	Me	60	61	65	59	59
	Q1-Q3	53-69	54-68	53-71	51,5-66	51-67
Вес (кг)**	Me	40,5	72,8	74,7	89,95	101
	Q1-Q3	37,4-48,2	64,4-80,6	66-83,6	79,4-100,7	96-111,9
Рост (м)***	Me	1,58	1,67	1,77	1,64	1,76
	Q1-Q3	1,5-1,69	1,58-1,78	1,69-1,81	1,56-1,74	1,69-1,8
ИМТ (кг/м ²)****	Me	16,73	26,55	24,8	33,19	33,47
	Q1-Q3	15,66-17,88	24,34-28,02	21,55-26,79	31,65-35,02	32,1-35,4
SARC-F (балл)*****	Me	8	7	2	7	1
	Q1-Q3	6-9	5-9	1-2	5-8	1-2
Скорость ходьбы (м/с)*****	Me	0,4	0,3	1,6	0,4	1,5
	Q1-Q3	0,2-0,6	0,2-0,6	1,2-1,9	0,2-0,6	1,1-1,8
Динамометрия (среднее) (кг)*****	Me	10,5	10,5	28,5	9,8	30
	Q1-Q3	7,5-15	7,8-13,8	22,5-33	6,5-14,3	23,5-37
ИММ/ИМТ*****	Me	0,51	0,45	0,81	0,44	0,80
	Q1-Q3	0,41-0,59	0,34-0,50	0,69-0,87	0,37-0,52	0,67-0,84
Мышечная масса, кг*****	Me	8,56	11,89	19,03	14,68	26,20
	Q1-Q3	7,17-10,26	9,04-13,95	15,51-21,43	12,16-17,13	22,28-28,51
Мышечная масса, %*****	Me	20	15	25	17	26
	Q1-Q3	16-24	12-18	23-28	13,5-20,5	23-28
	Q1-Q3	51-107	183-348,5	243-379	225-365	183-350
	Q1-Q3	21-41	51-68,5	20-38	28-40	28-44

Примечание. * 0,369; ** < 0,001; P₁₋₂ < 0,001; P₁₋₃ < 0,001; P₁₋₄ < 0,001; P₁₋₅ < 0,001; P₂₋₄ < 0,001; P₂₋₅ < 0,001; P₃₋₄ < 0,001; P₃₋₅ < 0,001; P₄₋₅ = 0,014; *** < 0,001; P₁₋₂ = 0,004; P₁₋₃ < 0,001; P₁₋₅ < 0,001; P₂₋₃ = 0,007; P₂₋₅ = 0,016; P₃₋₄ < 0,001; P₄₋₅ < 0,001; **** < 0,001; P₁₋₂ < 0,001; P₁₋₃ < 0,001; P₁₋₄ < 0,001; P₁₋₅ < 0,001; P₂₋₄ < 0,001; P₂₋₅ < 0,001; P₃₋₄ < 0,001; P₃₋₅ < 0,001; ***** < 0,001; P₁₋₃ < 0,001; P₁₋₅ < 0,001; P₂₋₃ < 0,001; P₂₋₅ < 0,001; P₃₋₄ < 0,001; P₄₋₅ < 0,001; ***** < 0,001; P₁₋₃ < 0,001; P₁₋₅ < 0,001; P₂₋₃ < 0,001; P₂₋₅ < 0,001; P₃₋₄ < 0,001; P₄₋₅ < 0,001; ***** < 0,001; P₁₋₃ < 0,001; P₁₋₅ < 0,001; P₂₋₃ < 0,001; P₂₋₅ < 0,001; P₃₋₄ < 0,001; P₄₋₅ < 0,001; ***** < 0,001; P₁₋₂ = 0,019; P₁₋₃ < 0,001; P₁₋₄ < 0,001; P₁₋₅ < 0,001; P₂₋₃ < 0,001; P₂₋₄ < 0,001; P₂₋₅ < 0,001; P₃₋₅ = 0,002; P₄₋₅ < 0,001; ***** < 0,001; P₁₋₂ = 0,001; P₁₋₃ = 0,001; P₁₋₅ < 0,001; P₂₋₃ < 0,001; P₂₋₅ < 0,001; P₃₋₄ < 0,001; P₄₋₅ < 0,001.

Таблица 4. Показатели, характеризующие течение ХСН [таблица составлена авторами] / Indicators characterizing the course of CHF [table is compiled by the authors]

Показатель	Статистические показатели	Группы наблюдений				
		1-я, сниженная масса + саркопения	2-я, нормальная масса + саркопения	3-я, нормальная масса без саркопении	4-я, ожирение + саркопения	5-я, ожирение без саркопении
Na-pro BNP, нг/л*	Me	2171	1282,5	1299,5	641,6	482,8
	Q1-Q3	1206,2-2605	707,05-2015,1	657,3-2038,6	394,75-890,95	386,6-642,8
ФВ (%)**	Me	30	38	39	59,5	57
	Q1-Q3	27-36	37-45	37-49	53-64	52-61
ФК***	Me	3	3	2	3	3
	Q1-Q3	3-4	2-3	2-3	2-3	2-3
ШОКС (балл)***	Me	9	7	6	7	7
	Q1-Q3	8-12	5-8	5-7	5-8	5-8
ТШХ (м)***	Me	76	254	313	284	276

Примечание. * P₁₋₂ = 0,009, P₁₋₃ = 0,048, P₁₋₄ < 0,001, P₁₋₅ < 0,001, P₂₋₄ < 0,001, P₂₋₅ < 0,001, P₃₋₄ < 0,001, P₃₋₅ < 0,001; ** < 0,001; P₁₋₂ < 0,001; P₁₋₃ < 0,001; P₁₋₄ < 0,001; P₁₋₅ < 0,001; P₂₋₄ < 0,001; P₂₋₅ < 0,001; P₃₋₄ < 0,001; P₃₋₅ < 0,001; *** < 0,001; P₁₋₂ < 0,001; P₁₋₃ < 0,001; P₁₋₄ < 0,001; P₁₋₅ < 0,001.

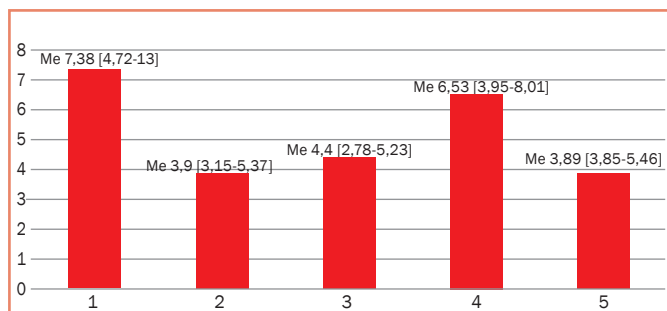


Рис. Уровень вчСРБ у исследуемых в зависимости от состава тела [предоставлено авторами] / The level of hs-CRP by groups, depending on the body composition [provided by the authors]

женной массой тела и наличием саркопении были выявлены худшие показатели прохождения пациентами расстояния за 6 минут (51–107 м), что соответствует четвертому ФК ХСН. При этом значения показателя в 4-й группе (пациенты с саркопеническим ожирением) оказались меньше, чем у пациентов без ожирения и саркопении, а также только с ожирением и только с саркопенией.

При анализе результатов шкалы оценки клинического состояния пациента с ХСН получены статистически значимые различия между баллами ШОКС первой группы со второй, третьей, четвертой и пятой группами исследуемых.

Уровень NT-proBNP был статистически значимо выше у пациентов из первой группы. Среди других исследуемых групп значения NT-proBNP были значимо ниже у пациентов с ожирением по сравнению с больными с нормальной массой тела.

Выявлены статистически значимые различия в уровне вчСРБ (рис.).

Уровень маркера в четвертой группе (пациенты с саркопеническим ожирением) значимо отличался от показателя в группах пациентов без саркопении, без ожирения и без нарушений состава тела. Уровень маркера был сопоставим в группах пациентов с саркопеническим ожирением и со сниженной массой тела и саркопенией.

При анализе корреляционных взаимосвязей выявлены статистически значимые связи между значениями вчСРБ и ИММ/ИМТ ($r = -0,61$, $p = 0,000$) и ТШХ ($r = -0,42$, $p = 0,000$), где ИММ — индекс аппендикулярной мышечной массы.

Таким образом, течение ХСН отличается в зависимости от состава тела пациента. Кахексия характерна для пациентов в исходе заболевания, сопровождается снижением жировой и мышечной массы и является независимым предиктором снижения выживаемости у пациентов с ХСН. В нашем исследовании получены худшие показатели ШОКС и ТШХ именно у пациентов со сниженной массой тела и саркопенией.

Метаанализ, проведенный в 2021 г., подтвердил, что распространенность саркопении при ХСН составляет от 10% до 69%, в среднем около 35%. При этом высокая распространенность саркопенического ожирения характерна для пациентов с ХСН с ФВ.

В группе пациентов с саркопеническим ожирением показатели ШОКС и ТШХ были ниже, чем у пациентов с нормальными показателями веса и мышечной силы, а также хуже, чем у пациентов только с ожирением или только с саркопенией. Взаимное влияние миопатии, характерной для саркопении, и ХСН приводит к ухудшению течения заболевания. Сложное взаимодействие общих патофизиологических механизмов, таких как повышение уровня провоспалительных цитокинов, окислительный стресс, резистентность к инсулину, гормональные изменения и снижение физической активности, лежит в основе тесной связи между саркопенией и ожирением. Саркопения снижает физическую активность, что приводит к уменьшению затрат энергии и увеличивает риск ожирения. Напротив, увеличение висцерального жира вызывает воспаление, которое способствует развитию саркопении [5]. В нашем исследовании значения вчСРБ значимо отличались в группе пациентов с саркопеническим ожирением и были выше, чем у больных с изменением только одного компонента состава тела — повышением жировой массы или саркопенией.

Подобные результаты — повышение уровня маркера при саркопении или СОЖ — были получены в исследовании Ю. А. Сафоновой и соавт. (2022). Было показано, что уровень вчСРБ в среднем составил 5 мг/л. Также было подтверждено, что у пациентов, страдающих СОЖ, высокие уровни вчСРБ (> 5 мг/л) встречались чаще по сравнению с больными без него — 71,2% и 26,2% соответственно ($p < 0,001$) [6]. Повышение уровня вчСРБ показано также в исследовании Н. М. DuBrock и соавт. [7], Р. Pellicori и соавт. [8]. Ассоциация повышения уровня вчСРБ и ФК ХСН также подтверждалась в исследованиях Е. В. Хазовой и соавт. [9], Т. А. Федоровой и соавт. (2019) [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркопения, ожирение и саркопеническое ожирение являются факторами риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН. Для выбора наиболее эффективной тактики лечения пациентов необходимо идентифицировать клинические фенотипы ХСН с оценкой компонентов состава тела. На амбулаторном этапе сопоставление антропометрии и оценки мышечной силы и функции — динамометрия позволят врачу разработать индивидуальную тактику ведения пациента. **ЛВ**

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России и проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. Все участники исследования предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию результатов его в анонимном виде.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee of the Burdenko State Medical University and was conducted in accordance with the ethical standards set out in the Helsinki Declaration. All study participants provided written informed consent to participate in the study and publish the results anonymously.

Вклад авторов:

Концепция статьи — Шевцова В. И.

Концепция и дизайн исследования — Шевцова В. И., Пашкова А. А.

Написание текста — Шевцова В. И.
Сбор и обработка материала — Шевцова В. И.
Обзор литературы — Шевцова В. И.
Редактирование — Пашкова А. А.
Утверждение окончательного варианта статьи — Шевцова В. И.,
Пашкова А. А.

Contribution of authors:

Concept of the article — Shevcova V. I.
Study concept and design — Shevcova V. I., Pashkova A. A.
Text development — Shevcova V. I.
Collection and processing of material — Shevcova V. I.
Literature review — Shevcova V. I.
Editing — Pashkova A. A.
Approval of the final version of the article — Shevcova V. I., Pashkova A. A.

Литература/References

1. Дранкина О. М., Скрипникова И. А., Яралиева Э. К. и др. Состав тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (12): 34-51. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3451.
Drapkina O. M., Skripnikova I. A., Yaraliev E. K., et al. Body composition in patients with chronic heart failure. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2022; 21 (12): 34-51. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3451. (In Russ.)
2. Токмачев Р. Е., Кравченко А. Я., Федорцов А. А. и др. Высокочувствительный С-реактивный белок в качестве предиктора, индикатора тяжести течения и прогностического показателя хронической сердечной недостаточности. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2023; 20 (3): 16-21. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-16-21>.
Tokmachev R. E., Kravchenko A. Ya., Fedortsov A. A., et al. Body composition in patients with chronic heart failure. Highly sensitive C-reactive protein as a predictor, indicator of the severity of the course and prognostic indicator of chronic heart failure. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2023; 20 (3): 16-21. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-3-16-21>. (In Russ.)
3. Kirkman D. L., Bohmke N., Billingsley H. E., et al. Sarcopenic Obesity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 558271. DOI: 10.3389/fendo.2020.558271.
4. Pacifico J., Geerlings M. A. J., Reijnierse E. M., et al. Prevalence of sarcopenia as a comorbid disease: a systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2020; 131: 110801. DOI: 10.1016/j.exger.2019.110801.
5. Микаелян А. А., Вараева Ю. Р., Лискова Ю. В. и др. Саркопения и хроническая сердечная недостаточность. Часть 1. Лечебное дело. 2023; 2: 51-56. DOI: 10.24412/2071-5315-2023-12879.
Mikaelyan A. A., Varaeva Yu. R., Liskova Yu. V., et al. Sarcopenia and Chronic Heart Failure. Part 1. *Lechebnoe delo*. 2023; 2: 51-56. DOI: 10.24412/2071-5315-2023-12879. (In Russ.)
6. Сафонова Ю. А., Торопцова Н. В. Частота и факторы риска саркопении у людей старших возрастных групп. *Клиницист*. 2022; 16 (2): 40-47. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K661.
Safonova Yu. A., Toroptsova N. V. Klinitsist. 2022; 16 (2): 40-47. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K661. (In Russ.)
7. DuBrock H. M., AbouEzzeddine O. F., Redfield M. M. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One*. 2018; 13 (8): e0201836. DOI: 10.1371/journal.pone.0201836.
8. Pellicori P., Zhang J., Cuthbert J. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death. *Cardiovasc Res*. 2020; 116 (1): 91-100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz198>.
9. Хазова Е. В., Булашова О. В., Амиров Н. Б. Нужно ли определять высокочувствительный С-реактивный белок у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: клинические и прогностические аспекты. Вестник современной клинической медицины. 2022; 15 (4): 54-59. DOI: 10.33619/2414-2948/89/39.
Khazova E. V., Bulashova O. V., Amirov N. B. Is it necessary to determine highly sensitive C-reactive protein in patients with chronic heart failure: clinical and prognostic aspects. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2022; 15 (4): 54-59. DOI: 10.33619/2414-2948/89/39. (In Russ.)
10. Федорова Т. А., Иванова Е. А., Семенов Н. А. и др. Клинико-лабораторные аспекты хронической сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (20): 10-16. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-20-10-16.
Fedorova T. A., Ivanova Ye. A., Semenenko N. A., et al. Clinical and Laboratory Aspects of Chronic Heart Failure in Patients with Metabolic Syndrome. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019; 15 (20): 10-16. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-20-10-16. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Шевцова Вероника Ивановна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; shevvi17@yandex.ru

Пашкова Анна Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; apashkova@vrngmu.ru

Information about the authors:

Veronica I. Shevcova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Polyclinic Therapy Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russia; shevvi17@yandex.ru

Anna A. Pashkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Polyclinic Therapy Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russia; apashkova@vrngmu.ru

Поступила/Received 10.07.2024

Поступила после рецензирования/Revised 10.08.2024

Принята в печать/Accepted 12.08.2024

Поражение сердца при менингококковой инфекции

А. А. Гришаева¹ ✉

Л. К. Алимова²

А. М. Домкина³

Ж. Б. Понежева⁴

В. В. Малеев⁵

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, antoninagrishaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, ra154.b@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1814-6281>

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, anna-197@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8679-2648>

⁴ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, doktorim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

⁵ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, maleev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>

Резюме

Введение. Менингококковая инфекция не теряет свою актуальность в современном мире. В Российской Федерации в настоящее время отмечается рост случаев менингококковой инфекции среди взрослого населения. Если генерализованная форма менингококковой инфекции имеет узнаваемую клиническую картину с развитием геморрагической экзантемы и менингита, то локализованные и редкие ее формы диагностируются крайне редко. Истинная доля редких форм в структуре менингококковой инфекции в настоящее время остается неизвестной. Поражение сердца является наиболее часто регистрируемой редкой формой менингококковой инфекции после пневмонии и может быть представлено эндокардитом, миокардитом и перикардитом. В статье дан обзор имеющихся данных о формах, патогенезе, клинической картине, диагностике и подходах к лечению менингококкового перикардита, миокардита и эндокардита. Неспецифичность клинической симптоматики и лабораторных исследований не позволяет заподозрить менингококковую инфекцию у пациентов с инфекционным поражением сердца. Отсутствие в широкой доступности в реальной клинической практике таких методов диагностики, как магнитно-резонансная томография, эндомиокардиальная биопсия и перикардиоцентез, приводит к низкому выявлению данных форм, особенно у пациентов с изолированным поражением сердца менингококковой этиологии. Потребность в применении селективных питательных сред для выявления возбудителя также приводит к отсутствию расшифровки этиологического фактора.

Заключение. Значительной проблемой является отсутствие клинических рекомендаций и протоколов лечения менингококкового поражения сердца у пациентов без признаков генерализованной формы менингококковой инфекции. Сложность диагностики и терапии менингококкового перикардита продемонстрирована в клиническом примере, представленном в статье.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, менингококковый перикардит, менингококковый миокардит, менингококковый эндокардит

Для цитирования: Гришаева А. А., Алимова Л. К., Домкина А. М., Понежева Ж. Б., Малеев В. В. Поражение сердца при менингококковой инфекции. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 32-38. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.005>

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

Heart damage during meningococcal infection

Antonina A. Grishaeva¹ ✉

Liliya K. Alimova²

Anna M. Domkina³

Zhanna B. Ponezheva⁴

Viktor V. Maleev⁵

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Department of Health of the city of Moscow, Moscow, Russia, antoninagrishaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Department of Health of the city of Moscow, Moscow, Russia, ra154.b@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1814-6281>

³ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Department of Health of the city of Moscow, Moscow, Russia, anna-197@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8679-2648>

⁴ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, doktorim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

⁵ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, maleev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>

Abstract

Background. Meningococcal infection (MI) remains relevant in the modern world. In the Russian Federation, there is currently an increase in cases of meningococcal infection in the adult population. While the generalized form of meningococcal infection presents a recognizable clinical picture with the development of hemorrhagic rash and meningitis, localized and rare forms of this infection are diagnosed extremely rarely. The true proportion of rare forms in the structure of meningococcal infection remains unknown. Cardiac involvement is the most commonly registered rare form of meningococcal infection after pneumonia; it can manifest as endocarditis, myocarditis, and pericarditis. The present paper provides a literature review of available data on the forms, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, and approaches to the treatment of meningococcal pericarditis, myocarditis, and endocarditis. The nonspecificity of clinical symptoms and laboratory tests makes it difficult to suspect meningococcal infection in patients with cardiac infections. The lack of availability in real clinical practice of diagnostic methods such as MRI, endomyocardial biopsy, and pericardiocentesis leads to low detection of these forms, especially in patients with isolated cardiac involvement of meningococcal etiology. The need for selective nutrient media to detect the pathogen also contributes to the lack of identification of the etiological factor.

Conclusion. A significant problem is the absence of clinical recommendations and treatment protocols for meningococcal cardiac involvement in patients without signs of the generalized form of MI. The complexity of diagnosing and treating meningococcal pericarditis is illustrated in the present paper by a clinical example.

Keywords: meningococcal infection, meningococcal pericarditis, meningococcal myocarditis, meningococcal endocarditis

For citation: Grishaeva A. A., Alimova L. K., Domkina A. M., Ponezheva Zh. B., Maleev V. V. Heart damage during meningococcal infection. *Lechaschi Vrach*. 2024; 12 (27): 32-38. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.005>

Conflict of interests. Not declared.

Менингококковая инфекция (МИ) ложится серьезным бременем на мировое здравоохранение и отличается тяжелым молниеносным течением с высоким уровнем летальности уже в первые сутки заболевания [1].

Ежегодно в мире регистрируют около 300-500 тысяч случаев МИ, в том числе от 30 до 50 тысяч летальных исходов. Самый высокий уровень заболеваемости — у детей. Особенностью МИ в последние годы стал рост заболеваемости во всех возрастных группах: у детей до 17 лет — в 2,2 раза, среди взрослого населения — в 2,8 раза. Общая летальность от МИ достигает 14% [2].

Возбудителем инфекции является грамотрицательный диплококк — *Neisseria meningitidis*. Известно 13 серогрупп менингококка, шесть из которых (A, B, C, W, X и Y) могут вызывать эпидемии.

Основные регистрируемые клинические формы МИ — менингит и менингококкемия. Реже регистрируются назофарингит и бессимптомное носительство. Редкими формами МИ, согласно классификации В. И. Покровского, являются полиартрит, эндокардит, пневмония и иридоциклит [3]. В реальной клинической практике данные формы практически не регистрируются ввиду неспецифичности клинической картины и необходимости специфических методов диагностики. Наиболее изученной редкой формой МИ является пневмония [4]. Поражение сердца при МИ представлено эндокардитом, миокардитом и перикардитом и может возникнуть вследствие вторичной бактериемии *N. meningitidis* и вторичных иммунологических нарушений [5, 6]. Основная характеристика поражений сердца при МИ представлена в таблице.

Первичный менингококковый перикардит (ПМП) — гнойный перикардит без клинических признаков менингококкемии, менингита или другого очага МИ чаще всего

встречается у молодых людей и имеет хороший прогноз [7]. Отмечено, что иммуносупрессия и хронические заболевания не являются факторами риска развития данной нозологии. Менингококки, вызывающие ПМП, обычно относятся к серотипу C, реже — к серотипам B или W135 [8].

Генерализованная форма МИ с перикардитом (ГФМИ) обусловлена ранним гематогенным распространением в перикард с последующей его инфекцией [9] и может возникать как в острый период ГФМИ, так и в период ранней реконвалесценции.

Реактивный (иммунопатический) менингококковый перикардит (РМП) представляет собой реакцию гиперчувствительности, опосредованную иммунными комплексами и возникающую на более поздних стадиях заболевания, часто в период выздоровления. Данная нозология часто регистрируется в комплексе с другими реактивными иммунокомплексными осложнениями, такими как артриты и васкулиты, и плевритами. Особенностью РМП является склонность к рецидивирующему течению [10].

Одним из грозных осложнений менингококкового перикардита является развитие тампонады сердца — значительного накопления экссудата в полости перикарда, приводящего к нарушению наполнения сердца кровью и резкому снижению сердечного выброса. Клиническими проявлениями тампонады сердца является триада Бека: гипотензия, приглушенные тоны сердца и увеличение венозного давления. Также к проявлениям тампонады относятся парадоксальный пульс, снижение систолического артериального давления на вдохе на более чем 10 мм рт. ст. [11].

Имеющиеся данные показывают, что на частоту развития миокардита не влияют пол, наличие менингита, длительность заболевания или использование вазоактивных препаратов [12].

Менингококковый эндокардит был распространенной патологией в доантибиотическую эру, но сегодня регистри-

Таблица. **Основная характеристика поражения сердца при МИ [таблица составлена авторами]** / The main characteristic of heart lesions in meningococcal infection [table compiled by the authors]

	Перикардит	Миокардит	Эндокардит
Формы	1. Изолированный менингококковый перикардит 2. ГФМИ с перикардитом 3. РМП	Менингококковый миокардит всегда развивается на фоне ГФМИ	1. Изолированный менингококковый эндокардит 2. ГФМИ с эндокардитом
Частота	Во всех возрастных группах составляет 3-19% всех случаев МИ [7]. На долю менингококков приходится 5,9% случаев гнойного перикардита, который занимает четвертое место после стафилококков, пневмококков и стрептококков [8]	Частота поражения миокарда при ГФМИ, вероятно, недооценена. Так, в серии вскрытий 31 ребенка со смертельным исходом МИ у 41% были обнаружены признаки миокардита [12]	Неизвестно
Патогенез	Отсутствие циркулирующих антител против патогенных штаммов, наличие блокирующих антител, некоторые дефекты системы комплемента и различные состояния, связанные со снижением уровня комплемента [24]. Накопление жидкости между листками перикарда происходит в результате действия цитокинов, высвобождаемых воспалительными клетками, рекрутированными в перикард при инвазии <i>N. meningitidis</i> . Отмечено повышение уровней цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- γ в перикардиальной жидкости [25]. В основе механизма развития реактивного перикардита лежит реакция гиперчувствительности 3-го типа на ранее поврежденную ткань перикарда, которая действует как антигенный стимул для образования антител, возникающая обычно через 4-10 дней после начала антибиотикотерапии [26]	Обусловлена прямым бактериальным повреждением миокарда и воспалительной реакцией, индуцированной менингококками [20, 27], которая может быть цитотоксичной для миокарда [26]. Отмечена высокая продукция ИЛ-6, вызывающая цитокин-опосредованную депрессию миокарда [28, 29]. Также степень дисфункции миокарда и уровни тропонина коррелируют с тяжестью менингококковой коагулопатии у детей в отделениях интенсивной терапии [30]. Синдром внутрисосудистого свертывания и депрессия миокарда усугубляют течение ГФМИ. Одной из типичных особенностей ГФМИ является то, что поражение миокарда также может вызываться эндovasкулярным тромбозом, васкулитом и циркулирующими цитокинами, угнетающими миокард (возможно, ФНО или ИЛ-1), и достигает максимума в течение нескольких часов после госпитализации [31, 32]	Вероятно, обусловлена прямым бактериальным повреждением клапанов [15]
Характерные симптомы	Одышка, тахикардия, загрудинные боли, усиливающиеся при дыхании и движении, могут иррадиировать в шею, трапециевидную мышцу и плечевой пояс	Лихорадка, боль в груди и одышка, тахикардия и тахипное, ощущение перебоев в сердце на фоне клинической картины ГФМИ	Тахипноэ и тахикардия
Физикальное обследование	Аускультативно может выслушиваться шум трения перикарда. Значительное количество перикардиальной жидкости может приглушать тоны сердца и увеличивать площадь сердечной тупости	Перкуторно может определяться расширение границ относительной и абсолютной сердечной тупости. Аускультативно может выслушиваться уменьшение амплитуды первого тона	Аускультативно может выявляться новый шум клапанной регургитации
Лабораторное обследование	Бактериоскопия перикардиальной жидкости: обнаружение ядросодержащих клеток с внутриклеточными грамтрицательными диплококками. Выделение культуры менингококка бактериологическим методом при посевах перикардиальной жидкости	Повышение тропонинов и КФК у пациентов с ГФМИ. Выделение культуры менингококка бактериологическим методом или ДНК возбудителя методом ПЦР в крови	Выделение культуры менингококка бактериологическим методом при посевах крови и вегетаций с оперативно удаленных клапанов
Инструментальное обследование	Рентгенограмма грудной клетки: увеличенный силуэт сердца. Эхокардиография — выявляется выпот в перикарде. Перикардиоцентез с клиническим анализом перикардиальной жидкости, микроскопией аспирата и посев на селективную среду	ЭКГ: элевация сегмента ST в передне-латеральных и нижнелатеральных сегментах, блокада в правой ножке пучка Гиса с неспецифическими изменениями сегмента ST в боковых отведениях, брадиаритмии. Эхокардиография: увеличение конечно-диастолического объема и уменьшение фракции сокращения левого желудочка, гиперкинезия миокарда. Рентгенограмма грудной клетки: кардиомегалия. Магнитно-резонансная томография сердечно-сосудистой системы с использованием тканевых контрастов (гадолиний): позднее усиление МР-сигнала в субэпикардиальных и среднемиокардиальных стенках, наличие отека и гиперемии миокарда по сравнению со скелетной мышцей	Эхокардиография: появление вегетации, абсцесса или псевдоаневризмы на клапанах и дисфункция протезированного клапана

Продолжение таблицы

Лечение	Назначение антибиотиков и дренирование перикарда. Антибиотики выбора — цефалоспорины 3-го поколения (цефтриаксон). Имеются данные о том, что назначение глюкокортикостероидов не улучшает клиническое течение заболевания [33]. Развитие реактивного менингококкового перикардита требует назначения противовоспалительной терапии: перорального преднизолона, колхицина, метилпреднизолона и ибупрофена	Лечение ГФМИ — системная антибактериальная терапия и глюкокортикоиды. Препаратами выбора в настоящее время являются цефалоспорины 3-го поколения. При необходимости возможно назначение кардиостимуляторов и диуретиков	Назначение антибиотиков цефалоспоринового ряда — цефотаксим и цефтриаксон
---------	--	---	---

руется крайне редко [13]. В обзоре, опубликованном в *American Journal of Medical Science* в 1946 г., летальность составила 20,8% [14].

Принято выделять группы риска развития менингококкового эндокардита — пожилые пациенты, иммунодефицитные состояния и больные с протезированными клапанами [13]. Отмечено, что наиболее тяжелое течение бывает у пациентов с заболеваниями соединительной ткани и протезированными клапанами [15]. Наиболее часто встречается поражение митрального клапана, значительно реже — аортального [16–18]. Стоит отметить, что в ряде литературных источников описаны случаи развития менингококкового эндокардита у больных, ранее перенесших МИ [15].

Менингококковый генез поражений сердца не вызывает сомнений у пациентов с ГФМИ, однако диагностика изолированных форм имеет ряд сложностей. Неспецифичность клинической симптоматики, включающей лихорадку, одышку, тахикардию, не позволяет заподозрить МИ. В гемограмме у пациентов с поражением сердца менингококковой этиологии преобладают неспецифические изменения в виде лейкоцитоза с нейтрофилезом, повышение острофазовых маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Верификация диагноза требует применения селективных питательных сред (менингоагара) или использования метода полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Сложность диагностики менингококкового перикардита представлена в клиническом примере.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Ю., 36 лет, доставлен в Региональный сосудистый центр (РСС) ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения Москвы бригадой скорой медицинской помощи (СМП) с направительным диагнозом «острый коронарный синдром».

При поступлении предъявлял жалобы на боль в грудной клетке, одышку, выраженную общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что за два дня до госпитализации появились лихорадка до 39 °С, боль в грудной клетке, преимущественно слева, одышка и слабость. За медицинской помощью не обращался. Самостоятельно принимал Ингавирин, дексаметазон (дозировку указать не может), парацетамол — без эффекта. В последующие дни симптомы сохранялись, в связи с чем пациент вызвал бригаду СМП на дом. Состояние было расценено как острая респираторная вирусная инфекция, межреберная невралгия. Назначена антибактериальная терапия (АБТ), название препарата уточнить не может.

На следующий день около 5 утра почувствовал усиление боли в грудной клетке, одышки, ощущение «скрежета в груди». Повторно вызвал бригаду СМП, выполнена электро-

кардиография (ЭКГ): синусовая тахикардия, нормальное расположение электрической оси сердца (ЭОС). Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 120 ударов в минуту, элевация сегмента ST в отведениях II, III, V2–V6 до 2 мм, депрессия сегмента PR до 0,5 мм. Заподозрен острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, доставлен в РСС ММКЦ «Коммунарка».

Из эпидемиологического анамнеза известно, что пациент проживает в общежитии, в отдельной комнате. Работает бурильщиком в метрополитене. В окружении все здоровы. Контакт с инфекционными больными отрицает. За пределы Москвы в течение последнего года не выезжал.

При поступлении состояние крайне тяжелое. Сознание ясное. Кожные покровы синюшные, отмечается цианоз губ. Влажность кожи повышена. Отмечается набухание шейных вен. Частота дыхательных движений — 24 в мин. Дыхание самостоятельное, SPO₂ на атмосферном воздухе — 93%. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет.

ЧСС — 120 ударов в минуту, артериальное давление — 70/40 мм рт. ст. Тоны сердца и сердечные шумы не выслушиваются.

Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Перитонеальных симптомов нет. Мочеиспускание не нарушено. Стул оформленный. Менингеальные симптомы отрицательные. Очаговой неврологической симптоматики нет.

На ЭКГ при поступлении — синусовая тахикардия, нормальная ЭОС, ЧСС — 120 уд./мин, элевация сегмента ST в отведениях II, III, V2–V6 до 2 мм, депрессии сегмента PR до 0,5 мм.

Выполнена фокусная ЭхоКГ: фракция выброса левого желудочка сохранена, зон нарушенной сократимости нет. Признаки тампонады сердца: правый желудочек сдавлен, максимальная сепарация листков перикарда до 40 мм. Аорта не расширена.

Учитывая наличие клинической картины тампонады сердца — триады Бека (гипотония, набухание шейных вен, сердечные тоны не выслушиваются), выставлен диагноз: клинический — острый перикардит; осложнения — тампонада сердца; острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок.

Учитывая клиническую картину тампонады сердца, данные ЭхоКГ, в условиях рентгеноперационной под контролем рентгеноскопии пунктирован и дренирован перикард. Одномоментно эвакуировано 600 мл мутной жидкости гнойного характера, которая была отправлена на микробиологическое исследование.

Лабораторно при поступлении отмечается незначительный лейкоцитоз — $9,91 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез — $8,31 \times 10^9/\text{л}$, СРБ — 7,44 мг/л, прокальцитонин — 13,745 нг/мл. Остальные показатели в пределах референтных значений. Тропонины в норме.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, выполненной после пункции перикарда, отмечается

скопление свободной жидкости и газа в полости перикарда. Единичные пузырьки газа в переднем средостении. В полости перикарда установлена дренажная трубка.

Учитывая клиническую картину острого гнойного перикардита, назначена АБТ: цефепим — 2 г дважды в сутки (внутривенно).

На вторые сутки госпитализации отмечено нарастание лейкоцитов до $11,07 \times 10^9/\text{л}$, СРБ — до 360,06 мг/л, прокальцитонина — до 14,175 нг/мл, ЛДГ — до 439,1 ЕД/л.

На фоне проводимой терапии отмечена стабилизация гемодинамики, исчезновение лихорадки.

При исследовании перикардиальной жидкости с применением масс-спектрометрии идентифицирован менингококк, в связи с чем произведен посев на менингоагар. На вторые сутки получен результат бактериологического исследования жидкости перикарда — выделена культура *Neisseria meningitidis* серогруппы W135, чувствительная к меропенему, цефепиму, цефотаксиму, цефтриаксону, ципрофлоксацину.

В посеве крови, взятом при поступлении, рост не выявлен. Больному выставлен окончательный диагноз: клинический — первичный менингококковый перикардит; осложнения — тампонада сердца, острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок.

Для дальнейшего лечения был переведен в инфекционный стационар, где проведена АБТ цефтриаксоном 2 г дважды в сутки внутривенно в течение 21 дня. К моменту выписки достигнуто клиническое улучшение в виде стойкой нормотермии, исчезновения одышки.

Спустя полтора месяца после выписки из инфекционного стационара больной самостоятельно обратился в приемное отделение ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ с жалобами на появление одышки, снижение толерантности к физической нагрузке, боли за грудиной при глубоком вдохе, наклоне туловища.

При обследовании в общем анализе крови все показатели в пределах референсных значений. СРБ — 171,86 мг/л, прокальцитонин в норме.

ЭхоКГ: уплотнение стенок аорты. Полости сердца не расширены. Сократительная способность левого желудочка снижена незначительно, диастолическая не нарушена. Митральная и трикуспидальная регургитация 1-й степени, легочная регургитация 0-1 степени. Незначительный гидроперикард (менее 150 мл).

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС — 76 ударов в минуту, ЭОС нормальная. Диффузные нарушения реполяризации в миокарде левого желудочка, более выраженные в переднеперегородочной области.

На основании клинических, физикальных и лабораторно-инструментальных данных верифицирован рецидив перикардита без признаков тампонады, вероятно, вследствие реактивного процесса. Учитывая объем плеврального выпота, отсутствие признаков тампонады сердца, перикардиоцентез не проводился.

Взят посев крови на менингоагар — рост не выявлен.

Назначена противовоспалительная пероральная терапия: колхицин — 0,0005 г 1 раз в сутки, ибупрофен — 600 мг 3 раза в сутки.

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в виде исчезновения одышки, болей в сердце. По данным контрольной ЭхоКГ выявлена значительная положительная динамика в виде регресса гидроперикарда. В контрольных анализах крови отмечалась нормализация маркеров системной воспалительной реакции.

На 12-е сутки госпитализации больной выписан под наблюдение кардиолога по месту жительства с рекомендациями

приема на амбулаторном этапе ибупрофена в дозе 400 мг 3 раза в сутки внутрь в течение 7 дней, колхицина — 0,5 мг 1 раз в сутки утром в течение 3 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные показывают разнообразие форм поражения сердца при МИ. Неспецифичность клинической картины и лабораторно-инструментальных показателей серьезно затрудняет диагностику данных инфекций, особенно при развитии изолированных форм перикардита и эндокардита. Забор материала для бактериологического исследования (перикардиальной жидкости, вегетаций, биоптатов) требует инвазивных манипуляций, недоступных в широкой клинической практике, а исследование гемокультуры может давать отрицательный результат, особенно в случае применения АБТ до забора материала.

Также на сегодняшний день не определена тактика ведения изолированных редких форм (перикардита и эндокардита) МИ. Не регламентированы препараты выбора, неизвестна оптимальная продолжительность терапии.

Учитывая отсутствие клинических рекомендаций и протоколов лечения менингококкового перикардита, антибиотиками выбора для стартовой терапии являлись в большинстве случаев цефалоспорины 3-го поколения, а именно цефтриаксон [8, 19, 20], однако есть положительный опыт применения цефазолина в комбинации с ванкомицином [8], меропенема [19], комбинации пиперациллин/тазобактам с кларитромицином [20]. Также имеется опыт перикардиального введения антибиотика, в том числе бензилпенициллина [21, 22]. Продолжительность АБТ в различных докладах варьировалась от 12 до 21 дня [8, 19, 21, 22]. Еще более сложным является лечение РМП: имеется положительный опыт применения курса перорального преднизолона и колхицина до нормализации лабораторных маркеров воспаления [10, 23]. Отмечена склонность РМП к рецидивирующему течению, так, описан случай рецидива после применения схемы преднизолона (24 мг) и колхицина (0,5 мг) 1 раз в день и на фоне приема комбинации метилпреднизолона (8 мг/день) и ибупрофена (600 мг трижды в день) [23].

Лечение менингококкового эндокардита в большинстве опубликованных исследований проводилось препаратами пенициллинового ряда и цефалоспоридами, включая цефотаксим и цефтриаксин. Курс АБТ продолжался 14-21 день. Следует отметить, что раннее назначение АБТ позволяло избежать оперативной замены клапана, в то время как поздняя верификация диагноза и запоздалое назначение АБТ приводили к необходимости протезирования клапанов [16, 17, 24].

Представленный клинический пример демонстрирует необходимость повышения осведомленности в отношении редких форм МИ врачей смежных специальностей, в частности кардиологов и реаниматологов, к которым данные больные обращаются в первую очередь. До конца не изучен вопрос о контагиозности этих больных и возможности их пребывания в специализированных кардиологических и кардиохирургических отделениях широкопрофильных стационаров.

Необходимость применения специальных методов диагностики, таких как посев материала на селективную питательную среду (менингоагар) и диагностика с помощью ПЦР, объясняет низкую выявляемость данных форм МИ в широкопрофильных стационарах. Одним из возможных путей решения данной проблемы могло бы стать широкое

использование масс-спектрометрии в рутинной клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные литературы и клинического наблюдения указывают на необходимость разработки подходов к диагностике и лечению редких форм МИ. Представленные нозологии могут потребовать междисциплинарного взаимодействия, поскольку инвазивные процедуры, такие как чреспищеводная ЭхоКГ, эндомиокардиальная биопсия, протезирование пораженных клапанов сердца, не могут быть выполнены в условиях обычного инфекционного стационара. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Гришаева А. А., Алимова Л. К., Понежева Ж. Б.
Концепция и дизайн исследования — Гришаева А. А., Алимова Л. К., Понежева Ж. Б.

Написание текста — Гришаева А. А., Алимова Л. К.

Сбор и обработка материала — Гришаева А. А., Алимова Л. К., Домкина А. М.

Обзор литературы — Гришаева А. А., Алимова Л. К.

Анализ материала — Гришаева А. А., Алимова Л. К., Домкина А. М., Понежева Ж. Б.

Редактирование — Домкина А. М., Понежева Ж. Б., Малеев В. В.

Утверждение окончательного варианта статьи — Понежева Ж. Б., Малеев В. В.

Contribution of authors:

Concept of the article — Grishaeva A. A., Alimova L. K., Ponezheva Zh. B.
Study concept and design — Grishaeva A. A., Alimova L. K., Ponezheva Zh. B.

Text development — Grishaeva A. A., Alimova L. K.

Collection and processing of material — Grishaeva A. A., Alimova L. K., Domkina A. M.

Literature review — Grishaeva A. A., Alimova L. K.

Material analysis — Grishaeva A. A., Alimova L. K., Domkina A. M., Ponezheva Zh. B.

Editing — Domkina A. M., Ponezheva Zh. B., Maleev V. V.

Approval of the final version of the article — Ponezheva Zh. B., Maleev V. V.

Литература/References

1. Вильниц А. А., Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В. и др. Менингококковая инфекция у детей в период 2012–2021 гг. Основные итоги ретроспективного многоцентрового исследования, проблемы сегодняшнего дня. Журнал инфектологии. 2023; 15 (4): 5–13. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-5-13>.
Vilnits A. A., Lobzin Yu. V., Skripchenko N. V., et al. Meningococcal infection in children in the period 2012–2021. Main results of a retrospective multicenter study, issues of the day. Zhurnal infektologii. 2023; 15 (4): 5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-5-13>.
2. Королёва М. А., Грицай М. И., Королева И. С. и др. Гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации: Эпидемиология и вакцинопрофилактика. ЗНиСО. 2022; 12.
Koroleva M. A., Gritsai M. I., Koroleva I. S., et al. Purulent bacterial meningitis in the Russian Federation: Epidemiology and vaccine prophylaxis. ZNiSO. 2022; 12. (In Russ.)
3. Клинические рекомендации «Менингококковая инфекция у взрослых. Менингит». Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов». 30 октября 2014 г.
Clinical guidelines "Meningococcal infection in adults. Meningitis. Non-profit partnership "National Scientific Society of Infectious Diseases". 30 October 2014. (In Russ.)
4. Vossen M., Mitteregger D., Steininger C. Meningococcal pneumonia. Vaccine. 2016; 34 (37): 4364–4370. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.07.013.
5. Dawson L. P., Hare J., Duffy S. J. Myopericarditis with preserved left ventricular function secondary to Neisseria meningitidis, Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2018; 3 (92): 241–244. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.06.006>.
6. Taldir G., Parize P., Arvis P., Faisy C. Acute right-sided heart failure caused by Neisseria meningitidis. J Clin Microbiol. 2013; 51 (1): 363–365. DOI: 10.1128/JCM.02264-12. Epub 2012 Oct 31. PMID: 23115261; PMCID: PMC3536187.
7. Baevsky R. H. Primary meningococcal pericarditis. Clin Infect Dis. 1999; 29 (1): 213–215. DOI: 10.1086/520165. PMID: 10433596.
8. Zeidan A., Tariq S., Faltas B., Urban M., McGrody K. A case of primary meningococcal pericarditis caused by Neisseria meningitidis serotype Y with rapid evolution into cardiac tamponade. J Gen Intern Med. 2008; 23 (9): 1532–1535. DOI: 10.1007/s11606-008-0685-y. Epub 2008 Jun 12. PMID: 18548315; PMCID: PMC2517992.
9. Mirón L., Neyro S., Cheistwer A., Muracciole B., Ortellao G., Martínez Iriart E. Pericarditis como presentación inicial de enfermedad meningocócica diseminada [Pericarditis as initial presentation of disseminated meningococcal disease]. Arch Argent Pediatr. 2013; 111 (6): e144–147. Spanish. DOI: 10.5546/aap.2013.e144. PMID: 24196773.
10. Keeley A. J., Hammersley D., Dhamrait S. S. A case of myopericarditis caused by Neisseria meningitidis W135 serogroup with protracted inflammatory syndrome. Clin Med (Lond). 2018; 18 (3): 253–255. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-3-253. PMID: 29858438; PMCID: PMC6334081.
11. Болдузева С. А., Чурина М. В., Цырульников А. Н., Малаева Е. Г. Тампонада сердца. Медицинские новости. 2020; 11 (314). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tamponada-serdtsa>.
Bolduzeva S. A., Churina M. V., Tsyruльников A. N., Malaeva E. G. Cardiac tamponade. Meditsinskie novosti. 2020; 11 (314). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tamponada-serdtsa>. (In Russ.)
12. Aung M., Raith E., Williams E., Burrell A. J. Severe meningococcal serogroup W sepsis presenting as myocarditis: A case report and review of literature. J Intensive Care Soc. 2019; 20 (2): 182–186. DOI: 10.1177/1751143718794127. Epub 2018 Sep 10.
13. Lin V. H., Parekh R. S., McQuillan M. A., Braun D. K., Markovitz D. M. Meningococcal Endocarditis Presenting as Cellulitis. Clinical Infectious Diseases. 1995; 21 (4): 1023–1025. DOI: 10.1093/clinids/21.4.1023.
14. Gunn J., Gaw A., Trueman A. M. A case of meningococcal endocarditis. Eur Heart J. 1992; 13: 1004–1005.
15. Ali M., McAdam B. Neisseria meningitidis endocarditis: A case report and review of the literature. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2011; 43 (9): 747–749. DOI: 10.3109/00365548.2011.572910.
16. Arias I. M., Henning T. D., Alba L. M., Rubio S. A meningococcal endocarditis in a patient with Sweet's syndrome. Int J Cardiol. 2007; 117: e51–52.
17. Benes J., Dzupeva O., Kabelkova M., Krizova P., Gabrielova A. Infective endocarditis due to Neisseria meningitidis: two case reports. Clin Microbiol Infect. 2003; 9: 1062–1064.
18. Joao I., Marques P., Namora J., Aguas M. J., Rosario L., Carvalho A., et al. Neisseria meningitidis native valve endocarditis. A case report. Rev Port Cardiol. 2001; 20: 877–880.
19. Borba M. G., Oliveira M. C., João G. A., Fernandes M., Silva F. M., Fragoso S., Silva E. C., Cordeiro-Santos M. Invasive meningococcal disease with pericarditis and pneumonia: A rare presentation in childhood. IDCases. 2016; 4: 41–42. DOI: 10.1016/j.idcr.2016.01.005. PMID: 27077027; PMCID: PMC4816901.
20. Green M., Harrison P., Sengupta A., Schlosshan D. A case report of primary meningococcal pericarditis secondary to Neisseria meningitidis in a young female patient. IDCases. 2022; 30: e01634. DOI: 10.1016/j.idcr.2022.e01634. PMID: 36353701; PMCID: PMC9637883.
21. Ramsdale D. R., Kaul T. K., Coulshed N. Primary meningococcal pericarditis with tamponade. Postgrad Med J. 1985; 61 (722): 1067–1068. DOI: 10.1136/pgmj.61.722.1067. PMID: 4095050; PMCID: PMC2418524.

22. Jones C. Pericarditis complicating a case of meningococcal meningitis. *Br Heart J*. 1977; 39 (1): 107-109. DOI: 10.1136/hrt.39.1.107. PMID: 831732; PMCID: PMC483201.
23. Akinosoglou K., Alexopoulos A., Koutsogiannis N., Gogos C., Lekkou A. Neisseria meningitidis presenting as acute abdomen and recurrent reactive pericarditis. *Braz J Infect Dis*. 2016; 20 (6): 641-644. DOI: 10.1016/j.bjid.2016.08.005. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27631124; PMCID: PMC4927643.
24. Hardy D. J., Bartholomew W. R., Amsterdam D. Pathophysiology of primary meningococcal pericarditis associated with neisseria meningitidis group C. A case report and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1986; 4: 259-265.
25. De Souza A. L., Marques Salgado M., Romano C. C., et al. Cytokine activation in purulent pericarditis caused by neisseria meningitidis serogroup C. *Int J Cardiol*. 2006; 113: 419-421.
26. Thiru Y., Pathan N., Bignall S., Habibi P., Levin M. A myocardial cytotoxic process is involved in the cardiac dysfunction of meningococcal septic shock. *Crit Care Med*. 2000; 28: 2979-2983. DOI: 10.1097/00003246-200008000-00049.
27. Monsalve F., Rucabado L., Salvador A., Bonastre J., Cuiat J., Ruano M. Myocardial depression in septic shock caused by meningococcal infection. *Crit Care Med*. 1984; 12: 1021-1023. DOI: 10.1097/00003246-198412000-00003.
28. Pathan N., Hemingway C. A., Alizadeh A. A., Stephens A. C., Boldrick J. C., Oragui E. E., et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet Lond Engl*. 2004; 363: 203-209. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15326-3.
29. Makwana N., Baines P. B. Myocardial dysfunction in meningococcal septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2005; 11: 418-423. DOI: 10.1097/01.ccx.0000176699.51456.13.
30. Briassoulis G., Narlioglou M., Zavras N., Hatzis T. Myocardial injury in meningococcus-induced purpura fulminans in children. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 1073-1082. DOI: 10.1007/s001340100957.
31. Shapira M. Y., Hirshberg B., Ben-Yehuda A. Asymptomatic temporary atrioventricular dissociation complicating meningococcal meningitis. *Int J Cardiol*. 1997; 62: 277-278.
32. Van Deuren M., Brandtzaeg P., van der Meer J. W. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13 (1): 144-166, table of contents. DOI: 10.1128/CMR.13.1.144. PMID: 10627495; PMCID: PMC88937.
33. Guarner J., Greer P. W., Whitney A., Shieh W.-J., Fischer M., White E. H., et al. Pathogenesis and diagnosis of human meningococcal disease using immunohistochemical and PCR assays. *Am J Clin Pathol*. 2004; 122: 754-764. DOI: 10.1309/3489075U03LMK9AE.

Сведения об авторах:

Гришаева Антонина Алексеевна, к.м.н., инфекционист, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 142770, Москва, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3; научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; antoninagrishaeva@yandex.ru

Алимова Лилия Камилевна, инфекционист, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 142770, Москва, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3; лаборант-исследователь клинического отдела инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; ra154.b@yandex.ru

Домкина Анна Михайловна, к.м.н., заведующая эпидемиологическим отделом, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 142770, Москва, ул. Сосенский Стан, 8, стр. 3; младший научный сотрудник лаборатории иммунопрофилактики, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; anna-197@yandex.ru

Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., доцент, заведующая клиническим отделом инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; doktorim@mail.ru

Малеев Виктор Васильевич, академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора по научной работе, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; maleyev@mail.ru

Information about the authors:

Antonina A. Grishaeva, Cand. of Sci. (Med.), infectious diseases doctor, State Budgetary Healthcare Institution Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Moscow Department of Health; 8 b. 3 Sosenskiy Stan str. Moscow, 142770, Russia; Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; antoninagrishaeva@yandex.ru

Liliya K. Alimova, infectious diseases doctor, State Budgetary Healthcare Institution Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Moscow Department of Health; 8 b. 3 Sosenskiy Stan str. Moscow, 142770, Russia; laboratory assistant, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; ra154.b@yandex.ru

Anna M. Domkina, Cand. of Sci. (Med.), Head of the epidemiological Department, State Budgetary Healthcare Institution Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Moscow Department of Health; 8 b. 3 Sosenskiy Stan str. Moscow, 142770, Russia; Junior Researcher of the Laboratory of Immunological Prophylaxis, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; anna-197@yandex.ru

Zhanna B. Ponezheva, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Clinical Department of Infectious Diseases, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; doktorim@mail.ru

Viktor V. Maleev, Professor Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor of the Director for Research, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; maleyev@mail.ru

Поступила/Received 18.11.2024

Поступила после рецензирования/Revised 20.11.2024

Принята в печать/Accepted 25.11.2024

Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа

И. А. Бондарь¹✉Д. В. Гражданкина²И. П. Краснопевцева³

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, ibondar2008@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4641-3874>

² Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, graghdankina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6219-1426>

³ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, k.i.p@ngs.ru, <https://orcid.org/0009-0007-7626-712>

Резюме

Введение. Вариабельность гликемии является новым фактором риска развития сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Клинические показатели, ассоциированные с повышением вариабельности гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа, изучены недостаточно.

Цель работы. Оценить факторы, взаимосвязанные с повышением вариабельности гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. Обследованы 88 больных сахарным диабетом 2-го типа (средний возраст — $55,3 \pm 5,5$ лет, 65% женщин) с длительностью заболевания от 0,6 до 20 лет. Монотерапию метформином получали 10 больных сахарным диабетом 2-го типа, метформин в комбинации с препаратами сульфонилмочевины — 26 человек, инсулинотерапию в сочетании с метформином — 44 человека, инсулинотерапию — 8 человек. Критерии исключения: хроническая болезнь почек от 3а стадии до 5-й, тяжелая соматическая патология. Вариабельность гликемии определяли с помощью расчета стандартного отклонения и коэффициента вариации гликемии, которую измеряли в лаборатории 3–4 раза в сутки в течение трех дней. Проводили поиск взаимосвязи коэффициента вариации гликемии с клинико-лабораторными показателями и различными режимами сахароснижающей терапии.

Результаты. Выявлена положительная корреляция коэффициента вариации гликемии с длительностью СД 2-го типа ($r_s = 0,28$, $p < 0,01$) и уровнем суточной альбуминурии ($r_s = 0,27$, $p = 0,011$) и отрицательная — с уровнем общего холестерина ($r_s = -0,26$, $p = 0,012$) и холестерина липопротеидов низкой плотности ($r_s = -0,32$, $p < 0,01$). Не обнаружено взаимосвязи коэффициента вариации гликемии с возрастом, индексом массы тела, уровнем гликированного гемоглобина HbA_{1c} , тощачковым и постпрандиальным уровнем гликемии, расчетной скоростью клубочковой фильтрации, показателями инсулинорезистентности. Выявлена тенденция к обратной корреляции коэффициента вариации гликемии с уровнем С-пептида ($r_s = -0,24$, $p = 0,071$) и инсулина ($r_s = -0,25$, $p = 0,082$). Коэффициент вариации гликемии был выше ($p < 0,01$) у больных сахарным диабетом 2-го типа на традиционной и интенсивной инсулинотерапии (23,5% [19,3; 29,5] и 22% [20,1; 31,7] соответственно), чем на терапии метформином (14,8% [9,8; 16,9]) или лечении метформином в комбинации с препаратами сульфонилмочевины (18,3% [14,8; 24,6]). Коэффициент вариации гликемии $> 36\%$ выявлен у 12 больных сахарным диабетом 2-го типа и был взаимосвязан с более высокими показателями суточной альбуминурии по сравнению с коэффициентом вариации гликемии $< 36\%$ (95 мг/сут [55,8; 150] против 25,5 мг/сут [11,5; 137,7], $p = 0,036$).

Заключение. Основным клиническим фактором, взаимосвязанным с повышением вариабельности гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа, является микроальбуминурия. Увеличение колебаний гликемии определяется у больных сахарным диабетом 2-го типа на инсулинотерапии чаще, чем при лечении метформином в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или на монотерапии метформином.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, вариабельность гликемии, коэффициент вариации, микроальбуминурия, инсулинотерапия

Для цитирования: Бондарь И. А., Гражданкина Д. В., Краснопевцева И. П. Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 39–45. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.006>

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

Glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus

Irina A. Bondar¹ ✉Darya V. Grazhdankina²Irina P. Krasnopevtseva³¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, ibondar2008@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4641-3874>² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, grazhdankina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6219-1426>³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, k.i.p@ngs.ru, <https://orcid.org/0009-0007-7626-7122>

Abstract

Background. Glycemic variability (GV) is a new risk factor for the development of vascular complications in patients with diabetes mellitus (DM). Clinical indicators associated with increased GV in patients with type 2 DM have not been sufficiently studied.

Objective. To evaluate factors associated with increased GV in patients with type 2 DM.

Materials and methods. We examined 88 patients with type 2 DM (mean age $55,3 \pm 5,5$ years, 65% women) with disease duration from 0,6 to 20 years. Ten patients with type 2 DM received only metformin (MF), 26 – MF in combination with sulfonylureas, 44 – insulinotherapy in combination with MF, and 8 – insulinotherapy. Patients with chronic kidney disease stages 3a-5, severe somatic pathology were excluded. GV was determined by calculating the standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV) of glycemia, which was measured in the laboratory 3-4 times a day for 3 days. The relationship between CV and clinical and laboratory parameters and various glucose-lowering therapy regimens was searched for.

Results. There was a positive correlation of CV with the duration of type 2 DM ($r_s = 0,28$, $p < 0,01$), with the level of daily albuminuria ($r_s = 0,27$, $p = 0,011$) and a negative correlation with the level of total cholesterol ($r_s = -0,26$, $p = 0,012$) and low-density lipoprotein cholesterol ($r_s = -0,32$, $p < 0,01$). There was no relationship between CV and age, body mass index, HbA_{1c}, fasting and postprandial glycemic levels, estimated glomerular filtration rate, and insulin resistance indicators. A tendency towards an inverse correlation of CV with the level of C-peptide ($r_s = -0,24$, $p = 0,071$) and insulin ($r_s = -0,25$, $p = 0,082$) was revealed. CV was higher ($p < 0,01$) in patients with type 2 DM on conventional and intensive insulinotherapy (23,5% [19,3; 29,5] and 22% [20,1; 31,7], respectively) than on MF therapy (14,8% [9,8; 16,9]) or treatment of MF in combination with sulfonylureas (18,3% [14,8; 24,6]). CV > 36% was detected in 12 patients with type 2 DM and was associated with higher rates of daily albuminuria compared with CV < 36% (95 mg/day [55,8; 150] vs. 25,5 mg/day [11,5; 137,7], $p = 0,036$).

Conclusion. The main clinical factor associated with increased GV in patients with type 2 DM is the presence of microalbuminuria. An increase in glycemic fluctuations is detected in patients with type 2 DM on insulinotherapy more often than on treatment with MF in combination with sulfonylureas or MF monotherapy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; glycemic variability; coefficient of variation; microalbuminuria; insulinotherapy

For citation: Bondar I. A., Grazhdankina D. V., Krasnopevtseva I. P. Glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Lechaschi Vrach.* 2024; 12 (27): 39-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.006>

Conflict of interests. Not declared.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является социально значимым заболеванием с высокой распространенностью в Российской Федерации и во всем мире [1, 2]. СД 2-го типа часто начинается бессимптомно, что затрудняет его своевременную диагностику и повышает риск развития микро- и макрососудистых осложнений [3, 4].

Стратегии контроля углеводного обмена у больных СД должны быть направлены на три основных компонента дисгликемии, способствующие развитию и прогрессированию ангиопатий: хроническую гипергликемию, гипогликемию и вариабельность гликемии (ВГ) [5]. Высокая ВГ увеличивает риск гипогликемии и транзиторной гипергликемии, что впоследствии приводит к развитию сосудистых осложнений СД через эндотелиальную дисфункцию, развивающуюся вследствие окислительного стресса, выработки провоспалительных

цитокинов, эпигенетических изменений [6].

Исследования *in vivo* на моделях животных и *in vitro* на клетках эндотелия пупочной вены, сетчатки и коронарных артерий показали более тесную взаимосвязь ВГ (по сравнению с хронической гипергликемией) с эндотелиальной дисфункцией [7, 8].

ВГ обычно определяют путем измерения колебаний уровня глюкозы или других параметров гомеостаза глюкозы в течение заданного интервала времени. Существует две категории ВГ: краткосрочная, представленная колебаниями уровня глюкозы в течение дня или между разными днями, и долгосрочная ВГ, основанная на серийных определениях гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы плазмы натощак или постприандиальной гликемии в течение более длительного времени [5]. Краткосрочную ВГ можно оценить с помощью данных, полученных при регулярном самоконтроле гликемии,

и более точно — при непрерывном мониторинговании глюкозы в интерстиции с пятиминутными интервалами, что позволяет провести достаточно большое число измерений глюкозы, охватывающих как дневное, так и ночное время [9].

На сегодняшний день существуют различные математические индексы оценки ВГ, но нет единого мнения о том, какой из них является наиболее точным и оптимальным [10]. Традиционными методами определения ВГ являются расчет стандартного отклонения (SD) и коэффициента вариации (CV) глюкозы крови или интерстициальной жидкости. SD — это распределение измеренных значений глюкозы относительно среднего. Чем меньше SD, тем более стабильный уровень глюкозы у пациента. SD зависит от среднего уровня глюкозы: чем выше средний уровень глюкозы, тем выше SD. CV глюкозы показывает, какой процент от среднего составляет SD, и, таким

образом, корректирует зависимость SD от среднего уровня глюкозы [11]. Пороговое значение CV глюкозы для разделения лабильного и стабильного гликемического контроля составляет 36%, так как при превышении данного значения частота эпизодов гипогликемии значительно возрастает, особенно у больных СД 1-го и 2-го типа на инсулинотерапии [9, 12].

Клинические факторы, ассоциированные с повышением ВГ у больных СД 2-го типа, изучены недостаточно, что явилось предпосылкой к проведению данного исследования.

Целью данного исследования было оценить факторы, взаимосвязанные с повышением ВГ у больных СД 2-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одномоментное одностороннее сравнительное исследование больных СД 2-го типа, которые проходили полное клинико-лабораторное обследование и лечение в эндокринологическом и кардиологическом отделениях Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» в 2009–2011 гг. Критерии включения: больные СД 2-го типа в возрасте от 40 до 65 лет с различной длительностью заболевания с момента постановки диагноза на различных режимах терапии инсулином и/или пероральными сахароснижающими препаратами. Критерии исключения: наличие хронической болезни почек (ХБП) от 3а до 5-й стадий, анемии, установленных онкологических заболеваний, синдрома диабетической стопы, хронической сердечной недостаточности III–IV функциональных классов, тяжелой дыхательной недостаточности. Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации (2013). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследованы 88 больных СД 2-го типа (средний возраст — 55,3 ± 5,5 лет, 65% женщин). Диагноз СД 2-го типа установлен в соответствии с критериями комитета экспертов Всемирной

организации здравоохранения по СД (1999 г.). Длительность СД 2-го типа составила от 0,6 до 20 лет: до 10 лет — у 57 человек (64,8%), более 10 лет — у 31 человека (35,2%). Все больные имели гипертоническую болезнь (ГБ), длительность которой в среднем составила 14,5 ± 9,3 года, избыточную массу тела или ожирение. Дислипидемия — повышение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сочетании с гипертриглицеридемией или без таковой была у 80 больных СД 2-го типа (90,9%). Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) были у 38 больных СД 2-го типа (43,2%): стабильная ишемическая болезнь сердца (СИБС) — у 34 человек (38,6%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — у 6 человек (6,8%), заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) — у 7 человек (8%). Наличие ГБ, СИБС, ЗАНК устанавливали в соответствии с текущими Российскими клиническими рекомендациями. Диагностику ретинопатии и периферической нейропатии проводили офтальмолог и невролог. Для определения автономной нейропатии выполняли ортостатическую пробу, пробу Вальсальвы и измерение вариации частоты сердечных сокращений во время медленного глубокого дыхания при записи электрокардиограммы.

Монотерапию метформином (МФ) получали 10 больных СД 2-го типа (11,4%), комбинацию препаратов сульфонилмочевины и МФ — 26 (29,5%), инсулинотерапию в сочетании с МФ — 44 (50%), монотерапию инсулином — 8 человек (9,1%). Интенсифицированную базис-болюсную инсулинотерапию проводили 16 больным СД 2-го типа, традиционную инсулинотерапию — 36 пациентам, 21 из которых назначен базальный инсулин в сочетании с инъекциями инсулина короткого действия перед завтраком и ужином или инсулин смешанного действия 2 раза в сутки, 18 больных — базальный инсулин. Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) получали 40 человек (76,9%), аналоги инсулина длительного действия — 12 человек (23,1%). Средняя суточная доза инсулина составила 0,4 ± 0,2 ЕД/кг массы тела.

За эпизоды гипогликемии принимали снижение уровня глюкозы менее 3,9 ммоль/л по данным индивидуального глюкометра. Эпизоды гипогликемии без потери сознания с частотой возникновения не реже одного раза

в месяц наблюдались у 38 больных СД 2-го типа (40,4 %). Эпизодов тяжелой гипогликемии, требующей постоянной помощи для купирования, у больных СД 2-го типа не отмечалось. Все больные СД 2-го типа получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II в составе антигипертензивной терапии, 60 человек — β-адреноблокаторы, 29 — дигидропиридиновые антагонисты кальция, 54 — тиазидовые и тиазидоподобные диуретики. Статины на момент включения в исследование получали 35 больных СД 2-го типа, антиагреганты — 38 человек.

Состояние углеводного обмена оценивали по показателям глюкозы капиллярной крови натощак и через 2 часа после еды, по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), который определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на автоматическом анализаторе D-10 фирмы BIO-RAD. Функцию почек оценивали при расчете скорости клубочковой фильтрации (pCKФ) по формуле CKD-EPI (A. S. Levey и соавт., 2009). Суточную альбуминурию определяли количественным иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе OLIMPUS-640. Уровень С-пептида и инсулина определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате BIO-RAD model 680 с помощью наборов DRG-C-peptide и DRG-insulin. Инсулинорезистентность (ИР) оценивали:

- по индексу HOMA-IR, рассчитанному по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕД/мл)/22,5; за ИР принимали повышение индекса HOMA-IR > 2,77;
- по индексу триглицериды/глюкоза по формуле: Ln (триглицериды (мг/дл) × глюкоза плазмы крови натощак (мг/дл)/2).

ВГ определяли с помощью расчета SD и CV гликемии, которую измеряли в лаборатории 3–4 раза в сутки в течение трех последовательных дней. SD гликемии рассчитывали по формуле:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (G_t - G)^2}{k - 1}},$$

где G_t — значение гликемии в определенный момент; G — среднее значение гликемии; k — число измерений. CV гликемии рассчитывали по формуле: $CV = (SD/G) \times 100\%$.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программы

Таблица 1. Корреляция коэффициента вариации гликемии с клиническими показателями больных СД 2-го типа [таблица составлена авторами] / Correlation of the coefficient of variation of glycemia with clinical parameters of patients with type 2 diabetes mellitus [table compiled by the authors]

Параметр	Значение	Связь с CV гликемии (rs)	p
Возраст, лет	54,5 [51; 59]	0,01	0,931
Длительность СД 2-го типа, лет	8,5 [5; 12]	0,28	< 0,01
ИМТ, кг/м ²	34 [30; 37]	0,05	0,642
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,7 [6,6; 9,2]	0,12	0,313
Глюкоза через 2 часа после еды, ммоль/л	8,8 [7,0; 10,1]	0,06	0,524
HbA _{1c} , %	9,6 [8,2; 11,3]	0,07	0,512
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 [4,5; 6,2]	-0,26	0,012
Триглицериды, ммоль/л	2 [1,4; 2,9]	-0,03	0,788
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,4; 3,6]	-0,32	< 0,01
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,1]	-0,12	0,246
С-пептид, нг/мл	2,2 [1,6; 3,5]	-0,24	0,071
Инсулин, мкЕД/мл	13,6 [8,6; 18,3]	-0,25	0,082
Индекс НОМА-IR	4,7 [2,9; 6,4]	0,17	0,216
Индекс триглицериды/глюкоза	5,1 [4,9; 5,3]	0,03	0,914
рСКФ, мл/мин × 1,73 м ²	76 [68,5; 84]	0,14	0,347
Альбуминурия, мг/сут	28,7 [12; 143,9]	0,27	0,011
Суточная доза инсулина, ЕД/кг массы тела	0,4 [0,3; 0,5]	0,14	0,292

Statistica 13. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы и 25-75% квартилей (Me [Q1; Q3]), категориальные признаки – в виде абсолютных значений и процентов. Взаимосвязь между парами дискретных качественных признаков проводили при анализе таблиц сопряженности. Проверку гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий всех количественных признаков проводили с помощью дисперсионного анализа, критерия Краскела – Уоллиса и Ван дер Вердена. Для оценки взаимосвязи CV гликемии с клинико-лабораторными параметрами у больных СД 2-го типа использовали корреляционный анализ по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены данные корреляционного анализа по Спирмену CV гликемии с клинико-лабораторными показателями больных СД 2-го типа. Выявлена прямая корреляция CV гликемии с длительностью СД 2-го типа ($rs = 0,28$, $p < 0,01$), а также с уровнем суточной альбуминурии ($rs = 0,27$, $p = 0,01$). Не обнаружено статистиче-

ски значимой взаимосвязи CV гликемии с возрастом, индексом массы тела (ИМТ), HbA_{1c}, уровнем глюкозы натощак и через 2 часа после еды, рСКФ, показателями ИР. У больных СД 2-го типа, получавших инсулинотерапию ($n = 52$), не выявлено корреляции CV гликемии с суточной дозой инсулина на кг массы тела. Определена тенденция к обратной корреляции CV гликемии с уровнем С-пептида ($rs = -0,24$, $p = 0,071$) и инсулина ($rs = -0,25$, $p = 0,082$). Установлена отрицательная взаимосвязь CV гликемии с уровнем общего холестерина ($rs = -0,26$, $p = 0,012$) и холестерина липопротеидов низкой плотности ($rs = -0,32$, $p < 0,01$). При этом CV гликемии был

выше у больных СД 2-го типа на терапии статинами ($n = 33$), чем при отсутствии таковой ($n = 55$): 24,7% [17,2; 32,3] против 19% [13,5; 24,7], $p = 0,019$.

При сравнении показателей ВГ в зависимости от проводимой сахароснижающей терапии обнаружено, что у больных СД 2-го типа, исходно получавших традиционную инсулинотерапию или интенсифицированную инсулинотерапию, показатели SD и CV гликемии были выше по сравнению с больными СД 2-го типа на терапии препаратами сульфонилмочевины в комбинации с МФ и монотерапии МФ (табл. 2).

Не обнаружено различий по CV гликемии у больных СД 2-го типа, получавших в составе инсулинотерапии инсулины средней продолжительности действия и аналоги инсулина длительного действия (23,3% [19,2; 30,4] против 23,2% [19,3; 26,7], $p = 0,691$). Выявлена тенденция к более высоким значениям CV гликемии у больных СД 2-го типа, имевших гипогликемии в анамнезе, по сравнению с больными СД 2-го типа с неуставленными эпизодами гипогликемии (24,6% [16,9; 31,4] против 18,8% [13,7; 24,6], $p = 0,057$). Выраженную декомпенсацию углеводного обмена (HbA_{1c} > 9%) имели 55 из 88 больных СД 2-го типа (62,5%); большая часть из них получала лечение инсулином ($n = 41$), меньшая ($n = 14$) – таблетированную сахароснижающую терапию ($\chi^2 = 14,5$, $p < 0,01$). Не выявлено статистически значимых различий по CV гликемии у больных СД 2-го типа с уровнем HbA_{1c} > 9% и < 9% (23,0% [15,8; 23,1] против 18,4% [13,8; 24,6], $p = 0,123$). Имелась тенденция к более высокой частоте эпизодов гипогликемии в анамнезе у больных СД 2-го типа с уровнем HbA_{1c} > 9% по сравнению с больными СД 2-го типа, у которых HbA_{1c} был < 9% (50,9% случаев против 30,3% случаев, $\chi^2 = 3,6$, $p = 0,059$).

Таблица 2. Взаимосвязь проводимой сахароснижающей терапии с показателями вариабельности гликемии у больных СД 2-го типа [таблица составлена авторами] / Relationship between ongoing glucose-lowering therapy and indicators of glycemic variability in patients with diabetes mellitus [table compiled by the authors]

Показатель	МФ (n = 10)	Препараты сульфонилмочевины (n = 26)	Традиционная инсулинотерапия (n = 36)	Интенсифицированная инсулинотерапия (n = 16)	p
SD гликемии, ммоль/л	1,4 [0,7; 1,5]	1,6 [1,1; 1,9]	2,1 [1,7; 2,7]	2,1 [1,7; 2,7]	< 0,01
CV гликемии, %	14,8 [9,8; 16,9]	18,3 [14,8; 24,6]	23,5 [19,3; 29,5]	22 [20,1; 31,7]	< 0,01

CV гликемии > 36% был выявлен у 12 больных СД 2-го типа. Восемь из 12 больных с высокой ВГ получали инсулинотерапию, 2 человека — глибенкламид и еще двое — глимеиприд. Регулярный самоконтроль гликемии с помощью глюкометра проводил только один больной с CV гликемии > 36%. Семь из 12 больных СД 2-го типа с высокой ВГ имели длительность СД 2-го типа с момента постановки диагноза более 10 лет. Все больные СД 2-го типа с CV гликемии > 36% имели рСКФ менее 90 мл/мин/1,73 м², и у 9 из 12 больных была суточная альбуминурия более 30 мг. Эпизоды гипогликемии в анамнезе были у 7 из 12 больных СД 2-го типа с высокой ВГ. Больные СД 2-го типа с высокой ВГ имели установленные АССЗ в 6 случаях из 12, автономную нейропатию — в 5 из 12, ретинопатию — в 2 из 12, периферическую нейропатию — в 10 из 12. При сравнении больных СД 2-го типа с CV гликемии > 36% и < 36% обнаружено, что суточная альбуминурия была выше

при лабильном гликемическом контроле, чем при стабильном; по остальным показателям не было статистически значимой разницы между группами (табл. 3).

Пример расчета CV гликемии

Больная А., 64 года, длительность СД 2-го типа с момента постановки диагноза — 14 лет. Проводимое лечение: Хумулин М3 (инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный) — 29 ЕД за 30 минут до завтрака, 15 ЕД — за 30 минут до ужина, МФ — 850 мг 1 раз в сутки. Показатели гликемии в первые сутки: 15,1 ммоль/л, 8,9 ммоль/л, 9,1 ммоль/л; во вторые сутки: 6,3 ммоль/л, 13,7 ммоль/л, 6,0 ммоль/л, 9,8 ммоль/л; в третьи сутки: 7,3 ммоль/л, 10,5 ммоль/л, 8,1 ммоль/л, 6,2 ммоль/л.

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (G_t - G)^2}{k - 1}},$$

где G = 9,2 ммоль/л, сумма (G_t - G)² = 88 ммоль/л, k = 11. SD = 2,96 ммоль/л. CV = (SD/G) × 100%. CV = (2,96 ммоль/л / 9,2 ммоль/л) × 100% = 32,2%,

что свидетельствует о колебаниях гликемии. Автоматический расчет SD и CV гликемии возможен с помощью калькулятора EasyGV, разработанного исследовательской группой Оксфордского университета (Великобритания) и находящегося в свободном доступе в интернете [13].

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании проведена оценка клинических факторов, ассоциированных с повышением вариабельности гликемии у больных СД 2-го типа и обнаружена взаимосвязь увеличения CV гликемии с суточной микроальбуминурией, инсулинотерапией и длительностью СД 2-го типа.

Данные литературы о взаимосвязи высокой ВГ с альбуминурией у больных СД 2-го типа противоречивы. В ретроспективном исследовании S. Sonoda и соавт. не выявлено взаимосвязи между показателями ВГ (SD, средняя амплитуда колебаний гликемии), измеренными с помощью непрерывного мониторинга глюкозы на протяжении ≥ 48 часов, и наличием нейропатии, ретинопатии, нефропатии, уровнем альбуминурии у больных СД 2-го типа (n = 160), средний возраст которых составил 61,4 года, средний уровень HbA_{1c} — 8,7 %, средняя длительность заболевания — 11,4 года [14].

Вероятно, отсутствие взаимосвязи повышения ВГ с нефропатией обусловлено тем, что 40% больных СД 2-го типа в исследовании принимали ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), которые могут сдерживать развитие нефропатии за счет снижения интерстициального фиброза [15]. С другой стороны, Т. Okuno и соавт. определяли CV гликемии натощак с помощью измерения глюкозы 1-3 раза в год на протяжении 84 мес и обнаружили, что повышение ВГ взаимосвязано с развитием микроальбуминурии и протеинурии у больных СД 2-го типа — участников исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [16]. Было установлено, что повышение CV гликемии натощак наиболее тесно ассоциировано с поражением почек у больных СД 2-го типа с менее удовлетворительной компенсацией углеводного обмена, что согласуется с полученными нами данными.

В исследовании А. М. Gómez и соавт. [17] показано, что рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м², HbA_{1c} > 9% и эпизоды гипогликемии в анамнезе являются

Таблица 3. Клиническая характеристика больных СД 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия повышенной вариабельности гликемии [таблица составлена авторами] / Clinical characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus depending on the presence or absence of increased glycemic variability [table compiled by the authors]

Параметр	CV гликемии < 36% (n = 76)	CV гликемии > 36% (n = 12)	p
Возраст, лет	55 [51; 59]	54 [53; 59]	0,802
Длительность СД 2-го типа, лет	8 [5; 12]	11 [6; 12]	0,367
ИМТ, кг/м ²	34 [30; 37,6]	32,1 [29,7; 36]	0,617
Ретинопатия, n (%)	22 (28,2%)	1 (10%)	0,221
Автономная нейропатия, n (%)	39 (51,3%)	5 (41%)	0,502
Периферическая полинейропатия, n (%)	41 (46,6%)	10 (83,3%)	0,055
АССЗ, n (%)	32 (42,1%)	6 (50%)	0,625
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,7 [6,9; 9,2]	7,6 [5,3; 10]	0,532
Глюкоза через 2 часа после еды, ммоль/л	8,7 [6,9; 10,1]	9 [8; 9,7]	0,852
HbA _{1c} , %	9,7 [8,1; 11,4]	9,4 [8,3; 10,7]	0,762
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 [4,6; 6,4]	5 [4,5; 5,7]	0,459
Триглицериды, ммоль/л	2 [1,5; 2,9]	2,3 [1,3; 2,7]	0,890
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,4; 3,7]	2,6 [2,1; 3,2]	0,189
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,1]	0,9 [0,6; 1,0]	0,134
С-пептид, нг/мл	2,4 [1,5; 3,5]	1,9 [1,8; 2,3]	0,582
Инсулин, мкЕД/мл	13,6 [8,3; 13,9]	14,9 [8,6; 20,5]	0,583
Индекс HOMA-IR	4,8 [2,9; 6,2]	6 [2,1; 8,3]	0,662
Индекс триглицериды/глюкоза	5,1 [4,9; 5,3]	5,0 [4,8; 5,3]	0,688
рСКФ, мл/мин × 1,73 м ²	76 [69; 84]	74 [67; 78]	0,314
Альбуминурия, мг/сут	25,5 [11,5; 137,7]	95 [55,8; 150]	0,036
Инсулинотерапия, n (%)	43 (56,6%)	8 (66,7%)	0,413
Суточная доза инсулина, ЕД/кг массы тела	0,4 [0,3; 0,5]	0,4 [0,3; 0,5]	0,929
Гипогликемии, n (%)	32 (42,11%)	7 (58,3%)	0,255

независимыми факторами, ассоциированными с высокой ВГ (CV гликемии > 36%) у больных СД 2-го типа ($n = 274$, средний возраст – 67,7 года). Кроме того, была установлена обратная корреляция индексов ВГ с уровнем С-пептида, что вызвало предположение, что инсулинопения служит детерминантой колебания уровня гликемии. Значительная часть больных в исследовании получала инсулинотерапию ($n = 220$). Была определена обратная взаимосвязь высокой ВГ с приемом иДПП-4 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) у больных СД 2-го типа на лечении инсулином. У больных с CV гликемии > 36% была выше длительность диабета по сравнению с больными с CV гликемии < 36% ($16,5 \pm 9,7$ года против $13,4 \pm 9,4$ года, $p = 0,029$) [17].

В проведенном нами исследовании выявлена статистически значимая корреляция CV гликемии с длительностью СД 2-го типа, но не обнаружено различий по длительности диабета между группами больных СД 2-го типа с CV гликемии > 36% и CV гликемии < 36%. Показана тенденция к обратной взаимосвязи между CV гликемии и уровнем С-пептида, инсулина, а также к более высоким значениям CV гликемии у больных СД 2-го типа с эпизодами гипогликемии в анамнезе по сравнению с больными СД 2-го типа без установленных эпизодов гипогликемии, не достигшая статистической значимости из-за небольшого объема выборки.

В представленном нами исследовании большинство больных СД 2-го типа находились на инсулинотерапии (59,1%), что оказалось ассоциировано с более высокими показателями вариабельности гликемии по сравнению с больными СД 2-го типа на лечении препаратами сульфонилмочевины в комбинации с МФ или монотерапии МФ.

Больные СД 2-го типа не получали антигипергликемических препаратов – иДПП-4, арГПП-1, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), прием которых ассоциирован со снижением ВГ [17, 18]. Механизм действия указанных классов препаратов не приводит к увеличению риска гипогликемии по сравнению с препаратами сульфонилмочевины и инсулина. АрГПП-1 и иДПП-4 стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина и подавляют глюкозозависимую секрецию глюкагона; иДПП-4 воздействуют на синтез эндогенного ГПП-1, увеличивая период его полужизни, в то время как арГПП-1 резистентны к деградации ферментом

ДПП-4 и стимулируют рецепторы ГПП-1. Инсулиннезависимым механизмом действия обладают иНГЛТ-2, снижающие реабсорбцию глюкозы в почечных канальцах. Однако большинство исследований по оценке влияния лечения указанными классами антигипергликемических препаратов на вариабельность гликемии ограничено непродолжительным периодом наблюдения [19].

В данном исследовании 62,5% больных СД 2-го типа имели выраженную декомпенсацию углеводного обмена ($HbA_{1c} > 9\%$). Достижение и поддержание целевого уровня HbA_{1c} у больных СД 2-го типа представляют значительные трудности. В крупном исследовании показано, что за период наблюдения 5 лет у 5047 больных СД 2-го типа (средний возраст – $57,2 \pm 10$ лет, длительность диабета – $4,2 \pm 2,7$ года, средний уровень $HbA_{1c} - 7,5 \pm 0,5\%$), получавших 2000 мг МФ в сутки в комбинации с одним из четырех препаратов – инсулином гларгин 100 ЕД/мл, глимепиридом, лираглутидом и ситаглиптином, уровень $HbA_{1c} < 7\%$ не был достигнут в 71% случаев (в 60% случаев – при исходном уровне $HbA_{1c} < 7,2\%$). Частота эпизодов тяжелой гипогликемии была низкой во всех группах больных СД 2-го типа, но выше на фоне лечения глимепиридом и инсулином гларгин 100 ЕД/мл (2,2% и 1,3% соответственно) [20].

При анализе 24 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по сравнению эффектов аналогов инсулина длительного действия и инсулинов НПХ у больных СД 2-го типа продолжительностью от 24 недель до 5 лет, включавших 3419 больных СД 2-го типа на терапии инсулином гларгин 100 ЕД/мл и 1321 больного – на терапии инсулином Детемир, выявлено снижение частоты подтвержденной гипогликемии и ночной гипогликемии на терапии аналогами инсулина по сравнению с инсулинами НПХ, а также снижение эпизодов тяжелой гипогликемии на терапии инсулином Детемир по сравнению с инсулином НПХ. Но целевые уровни гликемии натощак, постпрандиальной и ночной гликемии в проведенных исследованиях были приближены к показателям здоровых людей [21]. Поэтому остается неясным, будут ли полученные результаты наблюдаться в реальной клинической практике при менее строгом контроле гликемии.

В метаанализе 13 РКИ, включавших 5401 больного СД 2-го типа, показано, что терапия двухфазным инсулином лизпро (Хумалог Микс 25 и Хумалог Микс 50) была ассоциирована с увеличением частоты эпизодов гипогликемии по сравнению с терапией инсулином гларгин 100 ЕД/мл, но приводила к большему снижению уровня HbA_{1c} [22].

В представленной работе не выявлено различий по CV гликемии у больных СД 2-го типа на лечении инсулинами средней продолжительности действия НПХ и аналогами инсулина длительного действия. Не обнаружено взаимосвязи между высокой вариабельностью гликемии (CV гликемии > 36%) и эпизодами нетяжелой гипогликемии в анамнезе, но определена тенденция к более высоким показателям CV гликемии у больных СД 2-го типа с эпизодами гипогликемии по сравнению с больными СД 2-го типа без подтвержденной симптомной гипогликемии. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по выявлению взаимосвязи ВГ у больных СД 2-го типа с различными вариантами антигипергликемической терапии.

ВЫВОДЫ

Основным клиническим фактором, взаимосвязанным с повышением вариабельности гликемии у больных СД 2-го типа, является наличие микроальбуминурии. Увеличение колебаний гликемии определяется у больных СД 2-го типа на инсулинотерапии чаще, чем при лечении метформином в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или монотерапии метформином. ЛВ

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. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183: 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021; 24 (3): 204–221.

- Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Sakharnyi diabet.* 2021; 24 (3): 204-221. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM12759.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19 (2): 104-112.
- Dedov I. I., Shestakova M. V., Galstyan G. R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyi diabet.* 2016; 19 (2): 104-112. (In Russ.) DOI: 10.14341/Dm2004116-17.
4. Ogurtsova K., Guariguata L., Barends N. C., et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183: 109-118. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109118.
5. Ceriello A., Monnier L., Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7 (3): 221-230. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30136-0.
6. Klimontov V. V., Saik O. V., Korbut A. I. Glucose Variability: How Does It Work? *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (15): 77-83. DOI: 10.3390/ijms22157783.
7. Park M. J., Choi K. M. Association between Variability of Metabolic Risk Factors and Cardiometabolic Outcomes. *Diabetes Metab J.* 2022; 46 (1): 49-62. DOI: 10.4093/dmj.2021.0316.
8. Alfieri V., Myasoedova V. A., Vinci M. C., et al. The Role of Glycemic Variability in Cardiovascular Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (16): 83-93. DOI: 10.3390/ijms22168393.
9. Battelino T., Alexander C. M., Amiel S. A., et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11 (1): 42-57. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00319-9.
10. Sun B., Luo Z., Zhou J. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetic macrovascular and microvascular complications. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20 (1): 9. DOI: 10.1186/s12933-020-01200-7.
11. Martinez M., Santamarina J., Pavesi A., et al. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diab Res Care.* 2021; 9: e002032. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-002032.
12. Monnier L., Colette C., Wojtuszczyk A., et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care.* 2017; 40 (7): 832-838. DOI: 10.2337/dc16-1769.
13. Hill N., Nick S., Choudhary P., et al. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13 (9): 921-928. DOI: 10.1089/DM12793.
14. Sonoda S., Okada Y., Mori H., et al. Association Between Diabetic Microangiopathies and Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring. *J UOEH.* 2018; 40 (1): 11-18. DOI: 10.7888/juoeh.40.11.
15. Groop P. H., Cooper M. E., Perkovic V., et al. Linagliptin and its effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: the randomized MARLINA-T2D trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19 (11): 1610-1619. DOI: 10.1111/dom.13041.
16. Okuno T., Vansomphone A., Zhang E., et al. Association of Both Short-term and Long-term Glycemic Variability With the Development of Microalbuminuria in the ACCORD Trial. *Diabetes.* 2023; 72 (12): 1864-1869. DOI: 10.2337/db23-0374.
17. Gómez A. M., Henao-Carillo D. C., Taboada L., et al. Clinical Factors Associated with High Glycemic Variability Defined by Coefficient of Variation in Patients with Type 2 Diabetes. *Med Devices (Auckl).* 2021; 14: 97-103. DOI: 10.2147/MDER.S288526.
18. Lee H., Park S. E., Kim E. Y., et al. Glycemic Variability Impacted by SGLT2 Inhibitors and GLP 1 Agonists in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021; 10 (18): 4078. DOI: 10.3390/jcm10184078.
19. Oh S., Purja S., Shin H., et al. Hypoglycemic agents and glycemic variability in individuals with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *DiabVasc Dis Res.* 2022; 19 (3): 14791641221106866. DOI: 10.1177/14791641221106866.
20. GRADE Study Research Group; Nathan D. M., Lachin J. M., Balasubramanyam A., et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — Glycemic Outcomes. *N Engl J Med.* 2022; 387 (12): 1063-1074. DOI: 10.1056/NEJMoa2200433.
21. Semlitsch T., Engler J., Siebenhofer A., et al. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 11 (11): CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub4.
22. Sun D., Zhang X., Hou X. X. Effects of Insulin Treatment with Glargine or Premixed Insulin Lispro Programs in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Diabetes Technol Ther.* 2018; 20 (9): 622-627. DOI: 10.1089/dia.2018.0132.
- эндокринологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ibondar2008@gmail.com
- Гражданкина Дарья Владимировна**, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; graghdankina@rambler.ru
- Краснопевцева Ирина Петровна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; k.i.p@ngs.ru
- Information about the authors:**
- Irina A. Bondar**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; ibondar2008@gmail.com
- Darya V. Grazhdankina**, Assistant of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; graghdankina@rambler.ru
- Irina P. Krasnopevtseva**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; k.i.p@ngs.ru

Поступила/Received 12.02.2024

Поступила после рецензирования/Revised 15.03.2024

Принята в печать/Accepted 18.03.2024

Генетические аспекты неиммунной водянки плода

Е. А. Саркисян¹ ✉С. В. Думова²Е. И. Шабельникова³А. А. Фадеева⁴К. С. Зизюкина⁵И. Ю. Зяблова⁶А. П. Хохлова⁷О. И. Саватеева⁸Д. М. Мущерова⁹И. В. Журавлева¹⁰

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, heghinesarg@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, s-dumova16@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0762-2086>

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева, Москва, Россия, eishabelnikova@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1938-8346>

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, anastasifade@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-0614-9215>

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, kzizyukina@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9466-1081>

⁶ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, zyablovaaa@xmail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-8235-6782>

⁷ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, nas.hohlova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-6314-1086>

⁸ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, olgasawa00@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1842-4154>

⁹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, diana.muscherova@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-8625-7199>

¹⁰ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, ira.sindyankina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3091-6170>

Резюме

Введение. Неиммунная водянка плода — гетерогенное расстройство, характеризующееся генерализованной гипергидратацией, обусловленной внеклеточным накоплением жидкости в тканях и серозных полостях плода, при отсутствии признаков иммунной сенсibilизации. Распространенность неиммунной водянки плода по разным данным составляет от 0,05% до 0,5%, или примерно 1:4000 живорожденных детей. В основе неиммунной водянки плода лежат более 150 различных нозологий. Значительную долю всех причин, приводящих к неиммунной водянке плода, занимают нарушения в его генетическом материале: хромосомные аномалии, генные и геномные нарушения, RAS-патии. Наиболее часто неиммунная водянка плода сопровождается мутациями с изменением числа хромосом, такие как синдром Дауна, Эдвардса и Тернера. Помимо того, важную роль в развитии неиммунной водянки плода играют перинатальные вирусные инфекции, пороки развития лимфатической, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной и эндокринной систем, лизосомальные болезни накопления и другие патологии. Усовершенствование методов пренатальной диагностики (в особенности цитогенетических методов исследования) позволило выявлять генетическую причину неиммунной водянки плода во многих случаях, уменьшив при этом группу идиопатической неиммунной водянки плода. Современные методы ультразвукового скрининга позволяют заподозрить наличие генетической аномалии и ассоциированной с ней неиммунной водянки плода уже в I триместре беременности. Выявление этиологии неиммунной водянки плода является определяющим фактором при выборе тактики ведения беременности, определении возможностей и перспектив внутриутробного лечения. Эффективной терапией генетически обусловленной неиммунной водянки плода выступает таргетная, являющаяся перспективным направлением в лечении некоторых патологий и активно

развивающаяся сегодня. Развитие генно-инженерной терапии помимо коррекции основной патологии может привести к снижению летальности при неиммунной водянке плода, которая на данный момент достигает 90%.

Заключение. В данной работе отражена этиологическая структура неиммунной водянки плода с акцентом на генетические нарушения, также отмечены диагностическо-терапевтические и прогностические особенности ведения беременности с неиммунной водянкой плода.

Ключевые слова: неиммунная водянка плода, водянка плода, генетические нарушения, этиология

Для цитирования: Саркисян Е. А., Думова С. В., Шабельникова Е. И., Фадеева А. А., Зизюкина К. С., Зяблова И. Ю., Хохлова А. П., Саватеева О. И., Мущерова Д. М., Журавлева И. В. Генетические аспекты неиммунной водянки плода. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 46-54. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.007>

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

Genetic aspects of nonimmune hydrops fetalis

Heghine A. Sarkisyan¹✉

Svetlana V. Dumova²

Ekaterina I. Shabelnikova³

Anastasia A. Fadeeva⁴

Karina S. Zizyukina⁵

Irina Yu. Zhablova⁶

Anastasia P. Khokhlova⁷

Olga I. Savateeva⁸

Diana M. Muscherova⁹

Irina V. Zhuravleva¹⁰

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, heghinesarg@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, s-dumova16@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0762-2086>

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, Academician Yu. E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russia, eishabelnikova@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1938-8346>

⁴ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, anastasifade@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-0614-9215>

⁵ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, kzizyukina@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9466-1081>

⁶ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, zyablovaaa@xmail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-8235-6782>

⁷ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, nas.hohlova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-6314-1086>

⁸ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, olgasawa00@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1842-4154>

⁹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, diana.muscherova@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-8625-7199>

¹⁰ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, ira.sindyankina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3091-6170>

Abstract

Background. Nonimmune hydrops fetalis is a heterogeneous disorder characterized by generalized hyperhydration caused by extracellular accumulation of fluid in the tissues and serous cavities of the fetus, in the absence of signs of immune sensitization. The prevalence of nonimmune hydrops fetalis, according to various data, ranges from 0.05 to 0.5%, or about 1:4000 live births. Nonimmune hydrops fetalis is based on more than 150 different nosologies. A significant proportion of all the causes leading to nonimmune hydrops fetalis are disorders in the genetic material of the fetus: chromosomal abnormalities, genetic and genomic disorders, RAS pathologies. Most often, nonimmune hydrops fetalis accompanies mutations with a change in the number of chromosomes, such as Down syndrome, Edwards and Turner. In addition, perinatal viral infections, malformations of the lymphatic, cardiovascular, musculoskeletal and endocrine systems, lysosomal accumulation diseases and other pathologies play an important role in the development of nonimmune hydrops fetalis. The improvement of prenatal diagnostic methods, especially cytogenetic research methods, made it possible to identify the genetic cause of nonimmune hydrops fetalis in a large number of cases, while reducing the group of idiopathic nonimmune hydrops fetalis. Modern ultrasound screening methods make it possible to suspect the presence of a genetic anomaly and associated nonimmune hydrops fetalis already in the first trimester of pregnancy. The identification of the etiology of nonimmune hydrops fetalis, in turn, is a determining factor in choosing the tactics of pregnancy management, determining the possibilities and prospects of intrauterine treatment. Targeted therapy is an effective therapy for genetically determined nonimmune hydrops fetalis, which is a promising direction in the treatment of certain pathologies and is actively developing today. The development of genetically engineered therapy, in addition to correcting the underlying pathology, can lead to a decrease in mortality in nonimmune hydrops fetalis, which currently reaches 90%.

Conclusion. This work reflects the etiological structure of nonimmune hydrops fetalis with an emphasis on genetic disorders, and also notes the diagnostic, therapeutic and prognostic features of pregnancy management with nonimmune hydrops fetalis.

Keywords: nonimmune fetal dropsy, fetal dropsy, genetic disorders, etiology

For citation: Sarkisyan H. A., Dumova S. V., Shabelnikova E. I., Fadeeva A. A., Zizyukina K. S., Zhablova I. Yu., Khokhlova A. P., Savateeva O. I., Muscherova D. M., Zhuravleva I. V. Genetic aspects of nonimmune hydrops fetalis. *Lechaschi Vrach.* 2024; 12 (27): 46–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.007>

Conflict of interests. Not declared.

Неиммунная водянка плода (НИВП, nonimmune hydrops fetalis, NIHF, МКБ-10: P83.2 — водянка плода, не связанная с гемолитической болезнью) — это гетерогенное расстройство, характеризующееся генерализованным отеком кожи плода и/или патологическим скоплением жидкости по меньшей мере в двух полостях тела (перитонеальный, перикардальный и/или плевральный выпот) при отсутствии признаков иммунной сенсибилизации [1, 2]. По данным Общества медицины матери и плода (Society for maternal-fetal medicine), частота встречаемости НИВП во всем мире составляет 1 на 1700–3000 беременностей, при этом заболеваемость среди живорожденных детей — 1:4000 [2]. Улучшение качества акушерско-гинекологической помощи привело к снижению частоты иммунной водянки плода (ИВП), возникающей вследствие резус-сенсибилизации, что косвенно способствовало значительному увеличению доли встречаемости НИВП до 90% [3]. ИВП на данный момент остается одним из полностью решенных вопросов современной медицины, в частности акушерства и неонатологии.

В работе зарубежных авторов E. T. Unal и соавт., основанной на 10-летнем опыте ведения новорожденных с водянкой плода, приведены результаты ретроспективного исследования, согласно которому НИВП диагностировалась в 85,7% случаев, что значительно превысило частоту ИВП (14,3%). При этом смертность детей с НИВП составила 55,6% [4].

Похожие данные были получены отечественными исследователями — перинатальная и младенческая смертность детей с НИВП составляет, по разным данным, от 50% до 80%, причем вероятность данного исхода увеличивается обратно пропорционально сроку установления диагноза [5, 6]. Показатели летальности в первую очередь зависят от этиологических факторов, приводящих к НИВП, а также доступности и своевременности патогенетически обоснованной антенатальной терапии. Целью такой терапии является пролонгирование беременности и купирование проявлений водянки, что улучшает перинатальные исходы [5–7].

В структуру причин, приводящих к развитию НИВП, входит около 150 нозологий. Согласно результатам систематического обзора данных литературы за период с 2007 по 2013 год, проведенного С. Bellini и соавт., можно выделить следующую этиологическую структуру НИВП: сердечно-сосудистая патология (20,1%), идиопатическая НИВП (19,8%), заболевания лимфатической системы (15,0%), гематологические заболевания (9,3%), хромосомные аномалии (9,0%), внутриутробные инфекции (7,0%), синдромальные формы множественных пороков развития (5,5%), пороки развития легких (2,3%), врожденные нарушения обмена веществ (1,3%), патология мочевыводящей системы (0,9%), опухоли (0,7%) и другие причины (9%) [3].

Усовершенствование и большая доступность всевозможных методов диагностики, в первую очередь цитогенетических, позволили специалистам различного профиля рас-

ширить список причин, приводящих к развитию НИВП [8]. В последнее время в медицинской научной литературе накопилось немало данных о возможных генетических причинах, являющихся триггером развития водянки плода. По данным исследования авторов А. М. Quinn и соавт., основными категориями генетических причин НИВП являются врожденные нарушения метаболизма (27,6%), синдромальные (15,3%), нервно-мышечные (14,1%) и гематологические нарушения (13,6%), патология опорно-двигательного аппарата (9,0%), сердечно-сосудистые (7,3%) и лимфатические нарушения (5,1%), аномальные новообразования (2,8%) [9]. Также стоит учитывать мультисистемные синдромы, связь которых с водянкой может быть обусловлена сочетанием нескольких факторов, которые не представляется возможным объединить в единой классификации [1].

При генетически детерминированной НИВП первоначальным звеном патогенеза выступают хромосомные или геномные мутации, приводящие к развитию тяжелых структурных нарушений, которые служат основой для развития НИВП. Патологическими механизмами при этом выступают сердечная недостаточность, снижение онкотического давления, увеличение проницаемости капилляров, а также обструкция лимфатического оттока и снижение венозного возврата [5].

Целью данного исследования был анализ современных научных данных о НИВП с определением генетических причин, приводящих к ее развитию, для своевременной диагностики и терапии данной нозологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе написания работы был проведен обзор наиболее современной отечественной и зарубежной литературы, охватывающей последние данные о НИВП, опубликованные с 2014 по 2024 гг. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам «неиммунная водянка плода», «водянка плода», «генетические нарушения», «врожденные пороки развития», «лизосомальные болезни накопления», «таргетная терапия» с использованием баз данных PubMed, NIH, Scopus, научной библиотеки eLibrary.Ru, а также клинического руководства Общества медицины матери и плода. В частности, были изучены исследования, посвященные генетическим аспектам заболевания.

ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ

На ранних сроках беременности первостепенную роль в развитии НИВП играют хромосомные aberrации и генные болезни, занимающие второе место среди возможных причин. Медиана срока беременности при выявлении НИВП вследствие анеуплоидий — 12,5 недели [10].

Хромосомные аномалии выявляют в 29,5% случаев НИВП с помощью рутинного кариотипирования путем экстракции цельногеномной ДНК из ворсин хориона, амниотической жидкости или пуповинной крови. При этом НИВП, выявлен-

ная в I триместре, ассоциируется с хромосомными аномалиями в 65% случаев. Доля выявленных хромосомных аномалий снижается по мере увеличения срока беременности [1].

Хотя хромосомные аномалии часто наблюдаются при НИВП, точные механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, до конца не изучены. Среди геномных патологий особое значение в развитии НИВП имеют трисомии 21-й, 18-й, 20-й и 15-й хромосом и наличие у плода кариотипа 45X, 47XXY. Таким образом, анеуплоидия, в первую очередь связанная с синдромами Дауна, Тернера и Эдвардса, — наиболее распространенная генетическая первопричина развития НИВП [11]. В работе D. Guo и соавт. указана частота выявления нарушений генома при кариотипировании, проведенном у 129 пациентов. В табл. 1 приведены результаты этого исследования [1].

RAS-ПАТИИ

С целью исключения синдромальных патологий, приводящих к развитию НИВП, генетики рекомендуют проведение молекулярно-генетических исследований для выявления RAS-патий, при которых нарушаются сигнальный путь регуляции клеточного цикла, процессы дифференцировки, роста, старения клетки и реализуются механизмы апоптоза. В данную группу входят синдром Нунан, кардио-фацио-кожный синдром, синдромы Кастелло, LEOPARD или Нунан с множественными лентиго [12].

ПРОЧИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НИВП

В общей сложности с развитием НИВП ассоциирован 131 ген. Дополнительно получены новые молекулярные доказательства связи с НИВП еще 46 генов, а 39 генов обладают ограниченными доказательствами. Кроме того, 301 ген является кандидатом на ассоциацию с НИВП [14].

Таким образом, известно как минимум 517 генов, связанных с НИВП. В дальнейшем обсуждении различных нарушений в системах организма будут приведены данные об ассоциации определенных патологий с генетическими нарушениями, выявляемыми при геномном секвенировании.

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Данные последних исследований позволяют предположить возможность некоторых возбудителей перинатальных вирусных инфекций разрушать субклеточные транскрипты хозяина. Так К. Е. Леон и соавт. описывают механизм патогенного действия РНК-связывающего белка UPF1 вируса Зика

(Zika virus), способного приводить к нарушению экспрессии гена, кодирующего белок Frem2 [13].

ПАТОЛОГИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Учитывая последние данные, генетические нарушения, приводящие к порокам развития лимфатической системы, составляют 5,1% от всех случаев НИВП. При этом выявляются мутации в генах *FLT4*, *CCBE1*, *ADAMTS3*, *PIEZO1*, *EPHB4*, *SOX18* и *FOXC2* (Quinn et al., 2021), что отражено в табл. 2 [15].

К биаллельным мутациям в гене *PIEZO1* относится аутосомно-рецессивная врожденная лимфатическая дисплазия (generalized lymphatic dysplasia, GLD), которая является одной из редких причин НИВП. Клинически данное заболевание проявляется в виде генерализованной лимфедемы, включающей гидроторакс, гидроперикард, хилоторакс, лимфедему лица и конечностей, кишечную и/или легочную лимфангиэктазию [16].

Кроме того, была предположена роль патогенных гетерозиготных миссенс-вариантов *ANGPT2* в развитии аутосомно-доминантной первичной лимфедемы. *ANGPT2* является лигандом пути TIE1-TIE2, который имеет решающее значение в формировании и ремоделировании кровеносных и лимфатических сосудов. Исходя из данных последних исследований, составлена табл. 2, отражающая основные генно-модифицированные нарушения в лимфатической системе, приводящие к развитию НИВП [9, 15-17].

ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В ряде исследований сообщается о триггерном влиянии аритмий на внутриутробное развитие НИВП, при этом наиболее распространенной формой аритмии у плода с НИВП является суправентрикулярная тахикардия [18]. На сегодняшний день точные причины антенатального возникновения аритмий до конца не изучены, однако есть данные об их возможном развитии вследствие изменения скорости проведения импульсов по aberrantным путям проводящей системы [3, 18]. В составленной нами табл. 3 представлены генетические причины нарушений сердечно-сосудистой системы, ассоциированные с НИВП [3, 9, 18].

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Еще одной распространенной причиной НИВП, встречающейся в 4-12% случаев, являются различные гематологические нарушения [1]. Причиной анемий могут быть генетические нарушения, внутриутробные инфекции, сосудистые пороки развития и фетоматеринское кровотече-

Таблица 1. Частота выявления нарушений генома при кариотипировании в исследовании D. Guo и соавт. (2023) [1] / The frequency of detection of genome abnormalities during karyotyping in the Guo D et al study (2023) [1]

Характер хромосомной патологии	Частота развития НИВП
47, XY(XX), +21	16/129 (12,4%)
47, XY(XX), +18	6/129 (4,7%)
Мозаичная трисомия 20-47, XY, +20 [15]/46, XY [30]	1/129 (0,8%)
Мозаичная трисомия 13-47, XX, +13 [12]/46, XX [28]	1/129 (0,8%)
Хромосомный набор XXY-47, XXY	1/129 (0,8%)
45, X	12/129 (9,3%)
46, XY, der(1)t(1;15)(q44,q14) mat -15	1/129 (0,8%)

Таблица 2. Нарушения в лимфатической системе, ассоциированные с НИВП, и их связь с генами [9, 15-17] / Disorders in the lymphatic system associated with NIHF and their relationship to genes [9, 15-17]

Лимфатическая система	Наследственная лимфедема типа IA	<i>FLT4</i>
	Синдром лимфангиэктазии/лимфедемы Хеннекама	<i>CCBE1</i> <i>ADAMTS13</i>
	Лимфатическая мальформация/дегидратированный наследственный стоматоцитоз	<i>PIEZO1</i>
	Лимфатическая мальформация 7	<i>EPHB4</i>
	Синдром гипотрихоза/лимфедемы/телеангиэктазии/почечного дефекта	<i>SOX18</i>
	Синдром лимфедемы/дистихиаза	<i>FOXC2</i>

Таблица 3. **Нарушения в сердечно-сосудистой системе, ассоциированные с НИВП, и их связь с генами [3, 9, 18] / Cardiovascular disorders associated with NIHF and their association with genes [3, 9, 18]**

Сердечно-сосудистая система	Синдром Тимоти	CACNA1C
	Синдром некомпактного миокарда левого желудочка	MYH7 MYBPC3
	Генерализованная артериальная кальцификация в младенчестве	ENPP1 ABCC6
	Врожденный синдром удлиненного интервала QT	KCNH2 SCN5A
	X-сцепленная дисплазия клапанов сердца	FLNA
	НИВП при врожденных пороках сердца и гемангиомах	THSD1
	Семейная гипертрофическая кардиомиопатия	ALPK3

Таблица 4. **Гематологические нарушения, ассоциированные с НИВП, и их связь с генами [1, 9, 19, 20] / Hematological disorders associated with NIHF and their relationship with genes [1, 9, 19, 20]**

Гематологические нарушения	Альфа-талассемия	HBA1 HBA2
	Наследственный сфероцитоз	SLC4A1
	Наследственный сфероцитоз/эллиптоцитоз	SPTA1 SPTB
	Врожденная дизэритропоэтическая анемия	CDAN1 SEC23B KLF1
	Анемия Даймонда — Блэкфана	RPL11 RPL35A RPL15 RPS19
	Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	G6PD
	Дефицит трансальдолазы	TALDO1

ние. Антенатально анемию диагностируют при повышении пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии до 1,5-кратного медианного значения, характерного для конкретного гестационного возраста [19].

При потере трех генов α -глобина возникает болезнь гемоглобина Н, при потере четырех генов α -глобина — гемоглобиновый синдром Барта. НИВП может наблюдаться при обоих состояниях, хотя чаще встречается во втором случае [19, 20]. Также причинами НИВП могут быть альфа-талассемия и трисомия по 21-й хромосоме, приводящая к преходящему аномальному миелопоэзу с последующим развитием анемии плода [19]. В табл. 4 отражены генетические нарушения, приводящие к развитию гематологической патологии и НИВП [1, 9, 19, 20].

ЛИЗОСОМАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

В последние годы все большее значение в развитии НИВП придают лизосомальным болезням накопления (ЛБН). Они встречаются в 29,6% необъяснимых случаев НИВП при проведении комплексного исследования метаболических нарушений [19]. По данным Н. В. Al-Kouatly и соавт., наиболее

Таблица 5. **Распределение типов лизосомальных болезней накопления в исследовании Н. В. Al-Kouatly с соавт. (2020) [21] / Distribution of types of lysosomal storage diseases among the study group Al-Kouatly H.B. et al. (2020) [21]**

Тип лизосомальной болезни	Частота встречаемости
Галактосиалидоз	8/28 (28,6%)
Болезнь накопления сиаловой кислоты	5/28 (17,9%)
Мукополисахаридоз VII	5/28 (17,9%)
Болезнь Гоше	4/28 (14,3%)
Сиалидоз	2/28 (7,1%)
Ганглиозидоз GM1	2/28 (7,1%)
Болезнь Нимана — Пика типа С	1/28 (3,6%)
Муколипидоз II/III	1/28 (3,6%)

Таблица 6. **Врожденные нарушения обмена веществ, ассоциированные с ЛБН и НИВП [8, 9, 21] / Inborn errors of metabolism associated with Lysosomal Storage Diseases and NIHF [8, 9, 21]**

Врожденные нарушения обмена веществ	Мукополисахаридоз I	IDUA
	Муколипидоз II	GNPTAB
	Мукополисахаридоз IV	GALNS
	Мукополисахаридоз VII	GUSB
	Болезнь Нимана — Пика, тип А	SMPD1
	Болезнь Нимана — Пика, тип С	NPC1

распространенными ЛБН в этиологической структуре НИВП являются галактосиалидоз, мукополисахаридоз VII и болезнь Гоше (табл. 5) [21].

Данные зарубежных коллег свидетельствуют о том, что следует учитывать именно возможность ЛБН в необъяснимых случаях НИВП, особенно при пренатальной визуализации ультразвуковых признаков гепатоспленомегалии [8, 21]. Основные врожденные нарушения обмена, являющиеся ЛБН и ассоциированные с НИВП, отражены в табл. 6 [8, 9, 21].

АНОМАЛИИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ И ПОЧЕК

В 2-3% случаев НИВП выявляются аномалии развития мочеполовой системы и почек. Врожденный нефроз характеризуется наличием гиперэхогенных увеличенных почек и повышением уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови матери. Данное состояние приводит к развитию гипопроотеинемии у плода, снижению онкотического давления крови и в конечном итоге к формированию клинической картины НИВП [19, 22]. Еще одной аномалией мочеполовой системы, ассоциированной с НИВП, является синдром Фрейзера, характеризующийся мутациями в генах *FRAS1* и *GRIPI* и клинически проявляющийся в виде прогрессирующей гломерулопатии и полной дисгенезии гонад [19, 23].

АНОМАЛИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

В 3-4% случаев НИВП наблюдаются скелетно-мышечные аномалии. В литературе описаны различные скелетные дисплазии и двигательные нарушения плода, ассоциированные с НИВП в результате гипотетических механизмов, например, неразвитая грудная клетка с повышенным внутригрудным давлением и затрудненным венозным возвратом [19].

Имеется значительное количество скелетных дисплазий, выявленных при сопутствующем течении НИВП: ахондрогенез, ассоциированный с генами *TRIP11*, *SLC26A2*, *COL2A1*, ахондроплазия — с геном *FGFR3*, недоминерализация кости и переломы с несовершенным остеогенезом — с генами *COL1A1*, *COL1A2*, *CRTAP*, *P3H* [19, 22].

НАРУШЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Врожденная гиперплазия надпочечников, ассоциированная с нарушениями в гене *CYP21A2*, характеризуется дефицитом фермента 21-гидроксилазы, что приводит к дисбалансу гормонов, регулирующих водно-солевой обмен. Как следствие, это может способствовать развитию НИВП [14].

ДИАГНОСТИКА

Проведенный анализ литературных источников позволяет сделать вывод о том, что существует достаточно широкий спектр возможных генетических причин развития НИВП. В свою очередь как фенотипическая, так и генетическая их оценка позволяют достоверно установить этиологию НИВП в каждом конкретном случае и спланировать оптимальную тактику ведения беременности и родов [5, 7, 19]. Согласно рекомендациям общества медицины матери и плода, для установления этиологической причины НИВП необходимо в первую очередь провести хромосомный микроматричный анализ, эхокардиографию плода и доплерометрию средней мозговой артерии [22]. Но даже при наличии данных этих исследований установить этиологический фактор НИВП удается не всегда.

При выявлении НИВП в I триместре беременности первостепенное значение отводится кариотипированию и молекулярно-генетическому исследованию на ДНК-микроматрицах высокого разрешения. Генетическое обследование при этом варьирует от стандартного хромосомного микроматричного анализа до генных панелей и еще более обширных диагностических тестов, таких как секвенирование всего экзона [19]. При дополнительном генетическом тестировании идиопатические случаи НИВП часто классифицируются как следствие врожденных нарушений метаболизма (лизосомальные болезни или врожденные нарушения гликозилирования) [14].

При ультразвуковом скрининге уже в I триместре беременности может быть выявлено увеличение толщины воротникового пространства, что позволяет заподозрить наличие хромосомной аномалии и развитие НИВП [8, 19, 24]. Помимо того, некоторые из основных генетических нарушений связаны с характерными ультразвуковыми фенотипическими особенностями плода — гепатомегалия при лизосомальных болезнях накопления, гиперэхогенность почек при врожденном нефрозе [19, 24]. Учитывая совокупность полученных фенотипических данных, может возникнуть мысль о конкретном генетическом заболевании или об их группе. В таких случаях исследование генетического материала может ограничиваться секвенированием одного или нескольких генов с помощью специализированных панелей или тестированием на наличие специфических делеций или дупликаций [19, 25].

Некоторые лаборатории предлагают генные панели для анализа группы генов, участвующих в развитии НИВП, хотя эффективность этих панелей еще недостаточно изучена [26]. При идиопатической НИВП или повторных случаях НИВП рекомендовано проводить дополнительное полноэкзомное

секвенирование для выявления генных мутаций, ассоциированных с НИВП [14].

С технической точки зрения полногеномное секвенирование является лучшим диагностическим методом. Однако огромные объемы получаемых данных затрудняют интерпретацию результатов, что увеличивает как стоимость анализа, так и затраченное время [27]. Учитывая, что экзом содержит около 85% вариантов, вызывающих заболевания человека, полноэкзомное секвенирование остается ведущим методом генетического анализа плодов с НИВП [25, 28].

При известном семейном анамнезе в отношении того или иного заболевания, способного привести к НИВП, может выполняться прицельное генотипирование. Помимо данных семейного и акушерского анамнезов важную роль в поиске этиологической причины НИВП играет патологоанатомическое исследование [5, 22].

Все вышеперечисленное позволяет заключить, что именно систематический подход может способствовать более целенаправленной генетической оценке, диагностике и лечению НИВП.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение НИВП осуществляется согласно двум принципам: этиопатогенетическая терапия, направленная на устранение основной причины заболевания, и симптоматическая терапия, целью которой является пролонгирование беременности и предотвращение развития гипоплазии легких [29, 30]. В качестве этиопатогенетической терапии могут выступать внутриутробное переливание компонентов крови, антибиотико- и антиаритмическая терапия и др. [30]. Симптоматическое лечение подразумевает возможное проведение торакоцентеза, торакоамниотического шунтирования, введение кортикостероидов [2, 10, 30].

Однако для генетически обусловленной НИВП наиболее перспективным и относительно новым методом лечения является таргетная терапия, в том числе генная. Развитие генно-инженерной медицины позволяет предотвращать стремительное прогрессирование заболевания у детей с вариабельными генетическими нарушениями и улучшать их клиническое состояние [31, 32]. Как было сказано выше, на данный момент НИВП часто классифицируются как следствие врожденных нарушений метаболизма, в частности при мукополисахаридозах (МПС). Так, генно-инженерная терапия является многообещающим инструментом при лечении МПС: применение современных препаратов может обеспечить постоянную замену дефицитных ферментов. Доставка генетического материала при этом производится с помощью вирусных векторов, в частности, аденоассоциированного вируса (ААВ). На сегодняшний день генная терапия МПС — активная область исследований с многочисленными текущими клиническими испытаниями [31]. В последние годы генная терапия, опосредованная встраиванием ААВ с необходимым генетическим материалом в ДНК клеток человека, стала предпочтительным терапевтическим методом для пациентов с галактосиалидозами. ААВ-клетки могут стать продуцентами дефицитного фермента, который при секреции проникает в клетки, неспособные к его синтезу, устраняя дефицит в организме [32].

ПРОГНОЗ

Заболеваемость, смертность и риск рецидива НИВП широко варьируются в зависимости от основной этиологии. Хромосомные аномалии являются основной причиной раз-

вития НИВП в I триместре беременности и второй наиболее распространенной причиной НИВП во II и III триместрах. При этом наихудший прогноз НИВП ассоциирован с недоношенностью, тяжелой водянкой, хромосомными нарушениями [10, 33].

В 2018 г. T. Reischer и соавт. оценили факторы, связанные с неблагоприятным исходом НИВП. Согласно полученным данным, риск неблагоприятного исхода повышался с уменьшением срока гестации, увеличением толщины воротничкового пространства более 2,5 мм и большим объемом пораженных органов и систем [34]. В 2020 г. F. G. Sileo и соавт. также показали, что более ранний гестационный срок дебюта НИВП был чаще связан с анеуплоидиями и более высоким риском перинатальной смертности [33].

При этом согласно последним данным при своевременной симптоматической и патогенетической антенатальной коррекции таких состояний, как нарушения ритма сердца, анемия плода, фетофетальная трансфузия и некоторые другие, прогноз может быть более благоприятным [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НИВП — угрожающее состояние, зачастую приводящее к гибели плода. Распространенность НИВП в популяции колеблется от 0,05% до 0,5%, при этом смертность зависит от возможности проведения этиотропного лечения. Этиотропная терапия и активная тактика ведения беременности содействуют улучшению как пренатального, так и постнатального исхода для плода, способствуя повышению выживаемости и снижению смертности [29, 30, 35].

С развитием точности и информативности генетического исследования все больше случаев, расценивавшихся ранее как идиопатическая НИВП, переклассифицируется в НИВП вследствие развития у плода лизосомных болезней накопления, RAS-патий, хромосомных, геномных или генных мутаций [11, 19, 21]. Также возрастает ассоциация с НИВП пороков сердечно-сосудистой, лимфатической, эндокринной и мочевыделительной систем [14, 15, 18–22].

Актуальность поиска генетических причин, приводящих к НИВП, определяется возможностью разработки и активного внедрения генно-инженерной терапии, применение которой улучшает прогнозы для плода, способствует уменьшению количества осложнений, а также снижает высокую перинатальную смертность вследствие неэффективных способов лечения. **ЛВ**

Информированное согласие

Авторы получили информированные согласия законных представителей пациентов на опубликование информации о них в медицинском издании, копии которых находятся в редакции.

Informed consent

The authors have received informed consent from the legal representatives of patients to publish information about them in a medical publication, copies of which are in the editorial office.

Вклад авторов:

Концепция статьи — Саркисян Е. А.

Написание текста — Зизюкина К. С., Зяблова И. Ю., Хохлова А. П., Саватеева О. И., Мущерова Д. М.

Анализ материала — Думова С. В., Шабельникова Е. И., Фадеева А. А., Журавлева И. В.

Редактирование — Думова С. В., Шабельникова Е. И., Фадеева А. А., Журавлева И. В.

Утверждение окончательного варианта статьи — Саркисян Е. А.

Contribution of authors:

Concept of the article — Sarkisyan H. A.

Text development — Zizyukina K. S., Zyablova I. Yu., Khokhlova A. P., Savateeva O. I., Muscherova D. M.

Material analysis — Dumova S. V., Shabelnikova E. I., Fadeeva A. A., Zhuravleva I. V.

Editing — Dumova S. V., Shabelnikova E. I., Fadeeva A. A., Zhuravleva I. V.

Approval of the final version of the article — Sarkisyan H. A.

Литература/References

1. Guo D., He S., Lin N., Dai Y., Li Y., Xu L., et al. Genetic disorders and pregnancy outcomes of non-immune hydrops fetalis in a tertiary referral center. *BMC Med Genomics*. 2023; 16 (1): 83. DOI: 10.1186/s12920-023-01505-y.
2. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Norton M. E., Chauhan S. P., Dashe J. S. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212 (2): 127-139. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.12.018.
3. Bellini C., Donarini G., Paladini D., Calevo M. G., Bellini T., Ramenghi L. A., et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A (5): 1082-1088. DOI: 10.1002/ajmg.a.36988.
4. Unal E. T., Bulbul A., Bas E. K., Uslu H. S. Frequency and Prognosis of Hydrops Fetalis: A 10-Year Single-Center Experience. *SisliEtfalHastan Tip Bul.* 2021; 55 (3): 366-373. DOI: 10.14744/SEMB.2021.
5. Козлов П. В., Кузнецов П. А., Леонова Е. И., Константинова К. И. Неиммунная водянка плода. Современный взгляд на проблемы этиологии, патогенеза и перинатального исхода. Проблемы репродукции. 2014; (6): 8387. Kozlov P. V., Kuznetsov P. A., Leonova E. I., Konstantinova K. I. Nonimmune fetal hydrops. Current approach to the etiology, pathogenesis and perinatal outcomes. *Problemy reproduktivnoy*. 2014; (6): 8387. (In Russ.)
6. Бец О. Г., Хмелевская И. Г., Серёжкина А. В., Булка А. А., Ходулапова Л. Г., Являнская О. С. Клинический случай неиммунной водянки у недоношенного ребенка с наличием IgG к SARS-CoV-2 при рождении. Человек и его здоровье. 2022; 25 (2): 4-12. DOI: 10.21626/vestnik/2022-2/01. Bets O. G., Khmelevskaya I. G., Seriozhkina A. V., Bulka A. A., Khodulapova L. G., Yavlyanskaya O. S. A clinical case of nonimmune dropsy in a premature baby with IgG to SARS-COV-2 at birth. *Chelovek i ego zdorove*. 2022; 25 (2): 4-12. (In Russ.)
7. Dorsi M., Giuseppi A., Lesage F., Stirnemann J., De Saint Blanquat L., Nicloux M., et al. Prenatal factors associated with neonatal survival of infants with congenital chylothorax. *J Perinatol*. 2018; 38 (1): 31-34. DOI: 10.1038/jp.2017.150.
8. Люшина Д. Г., Тетруашвили Н. К., Шубина Е., Зарецкая Н. В., Толмачева Е. Р., Свирипова К. А. и др. Лизосомные болезни накопления как одна из причин неиммунной водянки плода. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 78-86. DOI: 10.18565/aig.2023.221. Lyushnina D. G., Tetrushvili N. K., Shubina E., Zaretskaya N. V., Tolmacheva E. R., Svirepova K. A., et al. Lysosomal accumulation diseases as one of the causes of nonimmune fetal dropsy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2023; 12: 78-86. DOI: 10.18565/aig.2023.221.
9. Quinn A. M., Valcarcel B. N., Makhamreh M. M., Al-Kouatly H. B., Berger S. I. A systematic review of monogenic etiologies of nonimmune hydrops fetalis. *Genet Med*. 2021; 23 (1): 3-12. DOI: 10.1038/s41436-020-00967-0.
10. Кадырбердиева Ф. З., Шмаков Р. Г., Бокерия Е. Л. Неиммунная водянка плода: современные принципы диагностики и лечения. Акушерство и гинекология. 2019; 10: 28-34. DOI: 10.18565/aig.2019.10.28-34. Kadyrberdieva F. Z., Shmakov R. G., Bokeria E. L. Nonimmune fetal dropsy: modern principles of diagnosis and treatment. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 10: 28-34. DOI: 10.18565/aig.2019.10.28-34.
11. Kosinski P., Krajewski P., Wielgos M., Jezela-Stanek A. Nonimmune Hydrops Fetalis-Prenatal Diagnosis, Genetic Investigation, Outcomes and Literature Review. *J Clin Med*. 2020; 9 (6): 1789. DOI: 10.3390/jcm9061789.

12. Makhamreh M. M., Shivashankar K., Araji S., Critchlow E., O'Brien B. M., Wodoslawsky S., et al. RASopathies are the most common set of monogenic syndromes identified by exome sequencing for nonimmune hydrops fetalis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*. 2024; 194 (5): e63494. DOI: 10.1002/ajmg.a.63494.
13. Leon K. E., Khalid M. M., Flynn R. A., Fontaine K. A., Nguyen T. T., Kumar G. R., et al. Nuclear accumulation of host transcripts during Zika Virus Infection. *PLoS Pathog*. 2023; 19 (1): e1011070. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011070.
14. Quinn A. M., Valcarcel B. N., Makhamreh M. M., Al-Kouatly H. B., Berger S. I. A systematic review of monogenic etiologies of nonimmune hydrops fetalis. *Genet Med*. 2021; 23 (1): 3-12. DOI: 10.1038/s41436-020-00967-0.
15. Chen Y., Jiang Y., Chen B., Qian Y., Liu J., Yang M., et al. Case Report: Whole Exome Sequencing Revealed Two Novel Mutations of PIEZO1 Implicated in Nonimmune Hydrops Fetalis. *Front Genet*. 2021; 12: 684555. DOI: 10.3389/fgene.2021.684555.
16. Ghesh L., Désir J., Haye D., Le Tanno P., Devillard F., Cogné B., et al. Perinatal presentations of non-immune hydrops fetalis due to recessive PIEZO1 disease: A challenging fetal diagnosis. *Clin Genet*. 2023; 103 (5): 560-565. DOI: 10.1111/cge.14274.
17. Smeland M. F., Brouillard P., Prescott T., Boon L. M., Hvingel B., Nordbakken C. V., et al. Biallelic ANGPT2 loss-of-function causes severe early-onset non-immune hydrops fetalis. *J Med Genet*. 2023; 60 (1): 57-64. DOI: 10.1136/jmedgenet-2021-108179.
18. Agarwal A., Saha S. C., Kaur A., Naganur S. Refractory supraventricular fetal tachycardia as a cause of non-immune hydrops: management conundrum. *BMJ Case Rep*. 2023; 16 (12): e255808. DOI: 10.1136/bcr-2023-255808.
19. Mardy A. H., Chetty S. P., Norton M. E., Sparks T. N. A system-based approach to the genetic etiologies of non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn*. 2019; 39 (9): 732-750. DOI: 10.1002/pd.5479.
20. Yang J., Peng C. F., Qi Y., Rao X. Q., Guo F., Hou Y., et al. Noninvasive prenatal detection of hemoglobin Bart hydrops fetalis via maternal plasma dispensed with parental haplotyping using the semiconductor sequencing platform. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222 (2): 185.e1-185.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.07.044.
21. Al-Kouatly H. B., Felder L., Makhamreh M. M., Kass S. L., Vora N. L., Berghella V., et al. Lysosomal storage disease spectrum in nonimmune hydrops fetalis: a retrospective case control study. *Prenat Diagn*. 2020; 40 (6): 738-745. DOI: 10.1002/pd.5678.
22. Norton M. E., Chauhan S. P., Dashe J. S. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) clinical guideline No.7: nonimmune hydrops fetalis. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2015; 212 (2): 127-139. DOI: 10.1016 / j.ajog.2014.12.018.
23. Левиашвили Ж. Г., Савенкова Н. Д. Орфанное заболевание — FRASER синдром (ORPHA: 2052) у детей: характеристика фенотипа и генотипа. *Нефрология*. 2021; 25 (3): 28-35. DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-28-35.
- Leviashvili J. G., Savenkova N. D. Orpha disease — FRASER syndrome (ORPHA: 2052) in children: phenotype and genotype characteristics. *Nefrologiya*. 2021; 25 (3): 28-35. DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-28-35 (In Russ.)
24. Désilets V., De Bie I., Audibert F. No. 363-Investigation and Management of Non-immune Fetal Hydrops. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018; 40 (8): 1077-1090. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.12.011.
25. Zhou X., Zhou J., Wei X., Yao R., Yang Y., Deng L., et al. Value of Exome Sequencing in Diagnosis and Management of Recurrent Non-immune Hydrops Fetalis: A Retrospective Analysis. *Front Genet*. 2021; 12: 616392. DOI: 10.3389/fgene.2021.616392.
26. Sudrié-Arnaud B., Marguet F., Patrier S., Martinovic J., Louillet F., Broux F., et al. Metabolic causes of nonimmune hydrops fetalis: A next-generation sequencing panel as a first-line investigation. *Clin Chim Acta*. 2018; 481: 1-8. DOI: 10.1016/j.cca.2018.02.023.
27. Avram C. M., Caughey A. B., Norton M. E., Sparks T. N. Cost-Effectiveness of Exome Sequencing versus Targeted Gene Panels for Prenatal Diagnosis of Fetal Effusions and Non-Immune Hydrops Fetalis. *Am J ObstetGynecol MFM*. 2022; 4 (6): 100724. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100724.
28. Lin X. M., Li D. Z. Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: whole-exome sequencing or whole-genome sequencing? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022; 60 (4): 585-586. DOI: 10.1002/uog.26063.
29. Prefumo F., Fichera A., Fratelli N., Sartori E. Fetal anemia: Diagnosis and management. *Best Pract Res ClinObstetGynaecol*. 2019; 58: 2-14. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.001.
30. Dinicu A., Penalosa P., Crosland B. A., Steller J. Complete Resolution of Nonimmune Hydrops Fetalis Secondary to Maternal Syphilis Infection. *AJP Rep*. 2023; 13 (1): e21-e24. DOI: 10.1055/a-2028-7727.
31. Penon-Portmann M., Blair D. R., Harmatz P. Current and new therapies for mucopolysaccharidoses. *Pediatr Neonatol*. 2023; 64 Suppl. 1: S10-S17. DOI: 10.1016/j.pedneo.2022.10.001.
32. Hu H., Mosca R., Gomero E., van de Vlekkert D., Campos Y., Fremuth L. E., et al. AAV-mediated gene therapy for galactosialidosis: A long-term safety and efficacy study. *MolTher Methods Clin Dev*. 2021; 23: 644-658. DOI: 10.1016/j.omtm.2021.10.007.
33. Sileo F. G., Kulkarni A., Branesu I., Homfray T., Dempsey E., Mansour S., et al. Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 56 (3): 416-421. DOI: 10.1002/uog.22019.
34. Reischer T., Muth B., Catic A., Monod C., Linder T., Göbl C., et al. Clinical Course and Outcome of Non-Immune Fetal Hydrops in Singleton Pregnancies. *J Clin Med*. 2022; 11 (3): 702. DOI: 10.3390/jcm11030702
35. Косовцова Н. В., Поспелова Я. Ю., Павличенко М. В., Маркова Т. В., Осипова Л. Е., Федорова Н. А. Неиммунная водянка плода. Технологии внутриутробной коррекции. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2024; 24 (2): 97103.
- Kosovtsova N. V., Pospelova Ya. Yu., Pavlichenko M. V., Markova T. V., Osipova L. E., Fedorova N. A. Non-immune fetal hydrops. Technologies of intrauterine correction. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2024; 24 (2): 97103. DOI: 10.17116/rosakush20242402197. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Саркисян Егине Альбертовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; heghinesarg@gmail.com

Думова Светлана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; s-dumova16@mail.ru

Шабельникова Екатерина Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; старший научный сотрудник отдела острой и хронической патологии уха, горла, носа, Обособленное структурное

подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2; eishabelnikova@rambler.ru

Фадеева Анастасия Андреевна, клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; anastasifade@gmail.com

Зизюкина Карина Сергеевна, студентка 4-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; kzizyukina@mail.ru

Зяблова Ирина Юрьевна, студентка 6-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; zyaablovaaa@xmail.ru

Хохлова Анастасия Павловна, студентка 6-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; nas.hohlova@yandex.ru

Саватеева Ольга Ильинична, клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; olgasawa00@gmail.com

Мущерова Диана Максимовна, студентка 5-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; diana.muscherova@gmail.com

Журавлева Ирина Витальевна, клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ira.sindyankina@mail.ru

Information about the authors:

Heghine A. Sarkisyan, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics,

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

Svetlana V. Dumova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; s-dumova16@mail.ru

Ekaterina I. Shabelnikova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Senior Researcher at the Department of Acute and Chronic Pathology of the Ear, Throat, Nose, Separate structural unit Academician Yu. E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia; eishabelnikova@rambler.ru

Anastasia A. Fadeeva, Clinical resident of the Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; anastasifade@gmail.com

Karina S. Zizyukina, student of Paediatric faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; kzizyukina@mail.ru

Irina Yu. Zyaablova, student of Paediatric faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; zyaablovaaa@xmail.ru

Anastasia P. Khokhlova, student of Paediatric faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; nas.hohlova@yandex.ru

Olga I. Savateeva, Clinical resident of the Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; olgasawa00@gmail.com

Diana M. Muscherova, student of Paediatric faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; diana.muscherova@gmail.com

Irina V. Zhuravleva, Clinical resident of the Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; ira.sindyankina@mail.ru

Поступила/Received 08.05.2024

Поступила после рецензирования/Revised 03.06.2024

Принята в печать/Accepted 12.06.2024

Структура акушерских осложнений и перинатальных исходов у пациенток с ветряной оспой

И. В. Кольцова¹✉Л. Б. Кистенева²¹ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия, Irinfms@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2339-2804>² Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия, lidia.kisteneva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7336-409X>

Резюме

Цель работы. Изучение структуры акушерских осложнений и перинатальных исходов у пациенток с ветряной оспой.**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 47 историй болезни пациенток, перенесших ветряную оспу в течение трех недель до родов, а также родильниц, заболевших в течение 48 часов после родов. Средний возраст пациенток составил $28,38 \pm 4,96$ года. Установлены клинические особенности течения ветряной оспы в перинатальный период, структуры акушерских осложнений, особенности течения родов, а также исходы для новорожденных. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 27.0, а также онлайн-калькулятора https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php.**Результаты.** В исследуемой группе преобладали повторнородящие пациентки — 30/47 (63,83%). На момент родов большая часть пациенток находилась в периоде ранней реконвалесценции — 20/47, 13/47 — в периоде высыпаний, 12/47 — в периоде поздней реконвалесценции, 2/47 — в инкубационном периоде ветряной оспы. Отмечалось статистически значимое снижение оценок по Апгар на первой минуте жизни новорожденных ($p = 0,04$) в группе рожениц с активной вирусемией (48 часов до начала болезни матери — 5-й день высыпаний, ($n = 15$) по сравнению с группой рожениц на этапе поздней реконвалесценции. В исследуемой когорте пациенток такие осложнения, как преждевременное излитие околоплодных вод и субинволюция матки, встречались чаще, чем в общей популяции, и составляли 13/47 (27,7%) и 5/47 (10,6%) соответственно. Наиболее частым осложнением течения беременности являлась преэклампсия (13/47 беременных). Частота врожденной ветряной оспы у новорожденных составила 3/47 (6,4%), летальность — 33,33%. Шансы развития неонатальной ветряной оспы увеличивались в группе рожениц с преэклампсией в 23 раза, 95% ДИ 1,1–482,12; $p < 0,05$. У пациенток с преэклампсией также происходило удлинение периода высыпаний ($p = 0,009$).**Заключение.** У пациенток, заболевших ветряной оспой в предродовый период, наблюдается большая частота осложнений беременности, родов и послеродового периода. Преэклампсия является фактором риска неонатальной ветряной оспы и затяжного течения ветряной оспы у матери.**Ключевые слова:** ветряная оспа, беременность, неонатальная ветряная оспа, преэклампсия, субинволюция матки, преждевременный разрыв плодных оболочек**Для цитирования:** Кольцова И. В., Кистенева Л. Б. Структура акушерских осложнений и перинатальных исходов у пациенток с ветряной оспой. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 55–59. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.008>**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Obstetric complications and perinatal outcomes in patients with chickenpox

Iruna V. Koltsova¹✉Lidiia B. Kisteneva²¹ National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia, Irinfms@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2339-2804>² National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia, lidia.kisteneva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7336-409X>

Abstract

Objective. The aim of the research was to study of the obstetric complications and perinatal outcomes in patients with chickenpox.**Materials and methods.** A retrospective analysis of 47 case histories of patients who had chickenpox within 3 weeks before labor and women who became ill within 48 hours postpartum, was carried out. The average age of the patients was 28.38 ± 4.96 years. The clinical features

of the course of chickenpox in the perinatal period, the structure of obstetric complications, features of the course of labor and outcomes for newborns were established. Statistical data processing was carried out with the IBM SPSS Statistics 27.0 program and the online calculator https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php.

Results. In the study group, multiparous patients predominated – 30/47 (63.83%). At the time of birth, most of the patients were in the period of early convalescence – 20/47, 13/47 in the period of rashes, 12/47 in the period of late convalescence, 2/47 in the incubation period for chickenpox. There was a statistically significant decrease in Apgar scores at 1 minute of life in newborns ($p = 0.04$) in the group of women in labor with active viremia (48 hours before the onset of maternal illness – day 5 of rash ($n = 15$) compared with the group of women in labor in the period of late convalescence. In the study, complications such as premature rupture of the foetal membrane and subinvolution of the uterus were more frequent than in the general population, and were 13/47 (27.7%) and 5/47 (10.6%), respectively. The most frequent complication during pregnancy was preeclampsia (13/47 of patients). The incidence of congenital varicella in newborns was 3/47 (6.4 per cent), mortality rate among newborns with congenital varicella was 33.33 per cent. We found evidence of a significant association between preeclampsia and congenital varicella ($OR = 23$, 95% CI: 1.1-482.12, $p < 0.05$). Preeclampsia patients also had an extended rash period ($p = 0.009$).

Conclusion. The number of complications of pregnancy, labor and the post-partum period is high among patients with chickenpox. Preeclampsia is a risk factor for neonatal varicella and lingering varicella in the mother.

Keywords: chickenpox, pregnancy, neonatal varicella, preeclampsia, uterine subinvolution, premature rupture of foetal membranes

For citation: Koltsova I. V., Kisteneva L. B. Obstetric complications and perinatal outcomes in patients with chickenpox. Lechaschi Vrach. 2024; 12 (27): 55-59. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.008>

Conflict of interests. Not declared.

В настоящее время ветряная оспа (ВО) является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний в Российской Федерации. В допандемический период отмечался стойкий рост заболеваемости наряду с тенденцией к «повзрослению» ВО [1]. Во время пандемии COVID-19 заболеваемость ВО снизилась [2, 3], но по завершении периода пандемии наметился ее рост с увеличением темпов заболеваемости взрослых [3, 4]. Данная тенденция отражается на распространенности ВО в том числе среди женщин фертильного возраста и беременных. На сегодняшний день освещена проблема риска возникновения пневмонии [5] и антенатального инфицирования [6, 7] при ВО у беременных. В то же время нет доступных публикаций о возможном развитии и характере акушерских осложнений у пациенток с ВО и их взаимосвязи с внутриутробной инфекцией (ВУИ). Наиболее частой формой ВУИ при ВО является неонатальная ветряная оспа (НВО). НВО возникает при трансплацентарной передаче вируса ВО при заболевании матери в течение 3 недель до родов [8], при этом наиболее опасным считается период 5 суток до родов – 48 часов после родов, что связано с отсутствием у матери сформированного гуморального иммунитета [9].

Целью данного исследования было изучение структуры акушерских осложнений и перинатальных исходов у пациенток с ВО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ 47 историй болезни пациенток, госпитализированных в ГБУЗ «ИКБ № 1» ДЗМ в период 2016-2019 гг. В исследование включены беременные, перенесшие ВО в течение трех недель до родов, а также родильницы, заболевшие ВО в течение 48 часов после родов. Проведен анализ клинических особенностей ВО у данной группы пациенток в перинатальный период, структуры акушерских осложнений, течения родов, а также исходы для новорожденных. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 27.0, а также онлайн-калькулятора https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего за период 2016-2019 гг. у пациенток, переносящих ВО, произошло 47 родов, 9 из которых (19,15%) произошли в родильных домах общего профиля, и родильницы были переведены в ИКБ № 1 для дальнейшего лечения.

За исследуемый период отмечалось увеличение числа пациенток, вступивших в роды в момент болезни (рис. 1).

5/38 (13,16%) пациенток, госпитализированных в ИКБ № 1, были в дальнейшем госпитализированы повторно из-за развития родовой деятельности в связи с потенциальной контагиозностью плода. Средний возраст больных составил $28,38 \pm 4,96$ года (95% ДИ 26,93-29,84). Медиана (Me) дня болезни на момент госпитализации составила 3 [Q1-Q2: 2-9 дней]. Беременные пациентки поступали в стационар для родоразрешения в разные периоды заболевания ВО. На рис. 2 представлены периоды заболевания ВО, во время которых произошло родоразрешение.

В анализируемой нами группе пациенток преобладали повторнородящие 30/47 (63,83%): вторые роды были у 22/47 (46,8%), третьи – у 6/47 (12,8%), четвертые – у 2/47 (4,3%) пациенток.

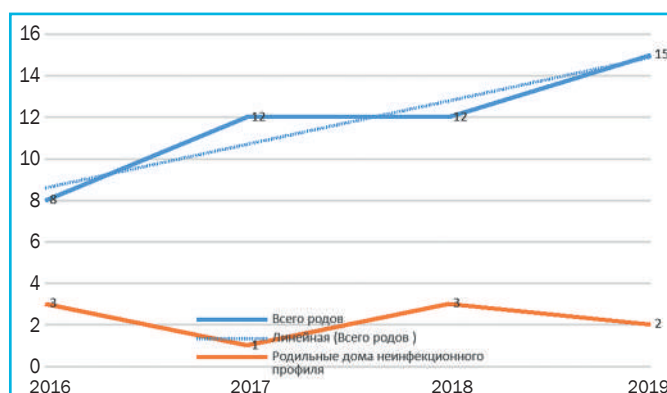


Рис. 1. Динамика родов у пациенток с ветряной оспой [предоставлено авторами] / Labor dynamics of chickenpox patients [provided by the authors]

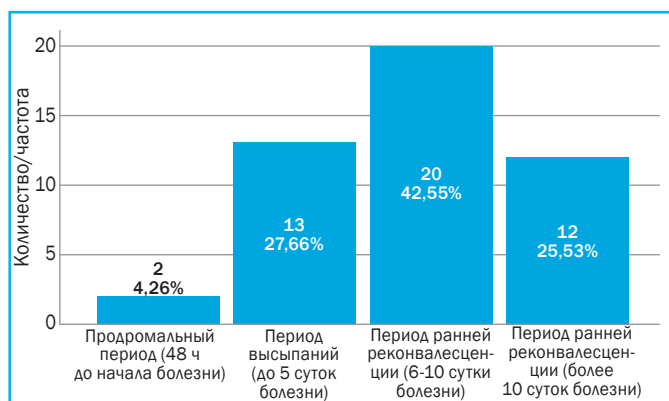


Рис. 2. Период болезни на момент родоразрешения [предоставлено авторами] / Period of illness at the time of delivery [provided by the authors]

Средняя длительность периода высыпаний в группе составила $3,35 \pm 1,61$ (95% ДИ 2,79-2,92), средняя длительность лихорадки – $2,00 \pm 1,32$ (95% ДИ 1,44-2,56). 14/47 пациенток (29,8%) переносили ВО с субфебрилитетом, 19/47 (40,4%) – с фебрильной лихорадкой. У 14/47 пациенток (29,8%) повышения температуры тела не отмечалось.

В анализируемый нами период 2016-2019 гг. применялись различные подходы к терапии беременных с ВО. Так, из 47 пациенток 19 (40,4%) получали таблетированную форму ацикловира, 7 (14,9%) – интерферон альфа 2b *per rectum* в свечах, 11 (23,4%) – внутримышечно иммуноглобулин человека нормальный, 10 (21,3%) – симптоматическую терапию.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА) был у 27 из 47 (57,4%) госпитализированных пациенток. В ряде случаев отмечались осложнения течения данной беременности: она протекала на фоне анемии у 8 (17%) пациенток, отеками страдали 6 (12,8%) беременных, преэклампсия (ПЭ) диагностирована у 13 (27,7%) пациенток, хроническая внутриутробная гипоксия плода – в 9 (19,1%) случаях. Основной интеркуррентной патологией была инфекция мочевыводящих путей, она диагностирована у 12 (25,5%) женщин.

Своевременные роды были у 43 (91,49%) пациенток, преждевременные – у 3 (6,38%), запоздалые – у 1 (2,13%) женщины. Доля физиологических родов составила 63,8% (30 из 47). Оперативное родоразрешение путем кесарева сечения было проведено в 17 случаях (36,2%), при этом в пяти из них (5/17, 29,41%) оперативные пособия были проведены по экстренным показаниям в связи с острой гипоксией плода. Частота

Таблица 1. Частота акушерских осложнений [таблица составлена авторами] / Incidence of obstetric complications [table compiled by the authors]

Фактор	n
Преждевременный разрыв плодных оболочек	13 (27,7%)
Субинволюция матки, потребовавшая оперативного вмешательства (гематометра, задержка плацентарной ткани)	5 (10,6%)
Острая внутриутробная гипоксия плода	5 (10,6%)
Слабость родовой деятельности	3 (6,4%)
Преждевременные роды	3 (6,4%)

Таблица 2. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни в зависимости от периода ВО у матери [таблица составлена авторами] / Apgar score per minute of life, depending on the mother's illness period [table compiled by the authors]

Номер группы		n	Оценка по шкале Апгар 1	p
1	Период от 48 ч до начала болезни матери и по 5-й день высыпаний	15	$7,53 \pm 0,64$ (95% ДИ 7,18-7,89)	$p = 0,04$ $p_{1-2} = 0,415$ $p_{1-3} = 0,035$ $p_{2-3} = 0,589$
2	Период ранней реконвалесценции (6-10 суток от начала болезни)	20	$7,8 \pm 0,41$ (95% ДИ 7,61-7,99)	
3	Период поздней реконвалесценции матери (более 10 суток болезни)	12	8 ± 0 (95% ДИ 8,00-8,00)	

акушерских осложнений в исследуемой группе представлена в табл. 1.

Обращает на себя внимание высокая частота таких акушерских осложнений, как преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) и субинволюция матки (СМ). При анализе выборки больных с ПРПО и СМ не установлено статистически значимых связей данных осложнений с такими факторами, как ОАГА, паритет беременности и родов, период инфекционного процесса на момент родов, характер и длительность лихорадочной реакции, длительность высыпаний, наличие других акушерских осложнений, анемии, вид терапевтической тактики. Мы не исключаем, что данные осложнения связаны непосредственно с ВО.

Нами был проведен анализ оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни (табл. 2). Установлена ее статистически значимая прямая корреляционная связь с днем болезни на момент родов ($r_{xy} = 0,407$; $p = 0,005$). Между сопоставляемыми признаками наблюдалась связь средней силы.

Нами был проведен сравнительный анализ показателя оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни в трех группах детей (табл. 2). В группу 1 вошли рожденные за 48 часов до начала болезни матери и по 5-й день высыпаний ВО (период активной вiremии у матери). Группу 2 составили младенцы, рожденные в период ранней реконвалесценции ВО, а группу 3 – родившиеся в период поздней реконвалесценции матери.

Нами получены статистически значимые различия оценок по шкале Апгар на 1-й минуте жизни в группах ($p = 0,04$). Сравнительный анализ оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни между отдельными группами выявил достоверно более низкий показатель в группе 1, чем в группе 3, что подтверждает влияние активной вiremии у матери, переносимой ВО, на состояние плода.

Частота врожденной ВО у новорожденных в исследуемой группе составила 3/47 (6,4%). Зафиксировано по одному случаю НВО у детей, рожденных пациентками в разные периоды заболевания ВО: в период высыпаний, ранней и поздней реконвалесценции. При этом наблюдался 1/3 (33,33%) летальный случай при рождении ребенка на 3-и сутки высыпаний у матери. Статистически значимой зависимости частоты

врожденной ветряной оспы (ВВО) от периода болезни матери на момент родов выявлено не было.

По зарубежным данным частота ПЭ в популяции составляет 5-10% [10], по данным отечественных клинических рекомендаций показатель этого серьезного осложнения составляет 2-8% [11]. Поэтому, учитывая значимую долю ПЭ у беременных с ВО, включенных в ретроспективное исследование (27,7%), нами был проведен подробный статистический анализ возможных факторов риска ВУИ плода/новорожденного.

Нами были получены статистически значимые различия при сравнении частоты НВО в зависимости от наличия ПЭ у матери ($p = 0,043$). Шансы развития НВО у новорожденного увеличивались в группе рожениц с ПЭ в 23 раза, 95% ДИ 1,1-482,12, расчет отношения шансов с поправкой Холдейна – Энскомба. Между сопоставляемыми признаками наблюдалась связь средней силы ($V = 0,422$).

Также установлена статистически значимая прямая корреляционная связь ПЭ с длительностью периода высыпаний ($r_{xy} = 0,428$; $p = 0,011$) и лихорадки ($r_{xy} = 0,465$; $p = 0,025$). Между сопоставляемыми признаками наблюдалась связь средней силы.

В группе пациенток с ПЭ длительность периода высыпаний была больше, чем в группе без ПЭ, значения составили $5,36 \pm 1,69$ и $3,87 \pm 1,36$ дня соответственно. При сравнении показателей с помощью t-критерия Стьюдента были установлены статистически значимые различия ($p = 0,009$). Различия в этих же группах по длительности лихорадки были статистически не значимыми ($p = 0,072$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Вирусные инфекции периода беременности нередко вызывают отсроченные осложнения со стороны роженицы и ребенка. В настоящее время сохраняется интерес к выявлению дополнительных факторов риска патологического течения беременности и развития плода при заболевании будущей мамы ВО. При ретроспективном анализе историй болезни беременных пациенток, госпитализированных в ГБУЗ «ИКБ № 1» ДЗМ в 2016-2019 гг. с диагнозом «ветряная оспа», удалось установить, что среди родильниц и рожениц с ВО наблюдается высокая частота такой акушерской патологии, как ПЭ (27,7%), ПРПО (27,7%) и СМ (10,6%). Доля ОВГП, преждевременных родов и аномалий родовой деятельности при заболевании ВО не превышала общепопуляционную [12-14].

По сводным данным частота ПРПО колеблется от 3% до 19%, достигая 38-51% при преждевременных родах [15, 16]. На сегодняшний день считается, что в основе ПРПО лежит интраамниотическое воспаление, а также локальная воспалительная реакция репродуктивного тракта [17, 18]. Частота СМ в среднем составляет 0,82-1,48% среди всех родильниц [19], высокая частота СМ при ВО, вероятно, также является отражением воспалительного и интоксикационного синдромов.

Выявленное нами статистически значимое снижение оценок по шкале Апгар на 1-й минуте жизни новорожденных, чьи матери находились в периоде активной вирусемии, вероятно, также является следствием синдрома эндогенной интоксикации.

В исследуемой группе пациенток отмечалась высокая частота ПЭ (27,7%), что выше общемировых данных [10, 20]. ПЭ рассматривается нами как фактор более затяжного течения ВО, что связано с повышением выработки провоспалительных

цитокинов при данном симптомокомплексе. Также ПЭ является фактором риска НВО, что, вероятно, связано как с пролонгированной вирусемией (удлиненным периодом высыпаний), так и с эндотелиальной и местной гуморальной дисфункцией плаценты [20]. В то же время синдром системной воспалительной реакции рассматривается как один из факторов развития ПЭ, в связи с чем возможно усугубление проявлений гестоза или его дебют на фоне инфекционного процесса.

ВЫВОД

Беременные, заболевшие ВО в предродовой период, являются потенциально уязвимыми по развитию осложнений беременности, периода родовой деятельности и пuerперия. Необходима дальнейшая разработка темы для определения других факторов риска осложненного течения ВО, а также риска развития ВУИ при ВО в предродовой и родовой периоды. **ЛВ**

Благодарности. Авторы выражают благодарность заместителю главного врача по лечебной части ГБУЗ «ИКБ № 1» ДЗМ Н. А. Антипату за организацию работы с архивом.

Вклад авторов:

Концепция статьи — Кольцова И. В., Кистенева Л. Б.
Концепция и дизайн исследования — Кольцова И. В.
Написание текста — Кольцова И. В., Кистенева Л. Б.
Сбор и обработка материала — Кольцова И. В.
Анализ материала — Кольцова И. В., Кистенева Л. Б.
Редактирование — Кольцова И. В., Кистенева Л. Б.
Утверждение окончательного варианта статьи — Кистенева Л. Б.

Contribution of authors:

Concept of the article — Koltsova I. V., Kisteneva L. B.
Study concept and design — Koltsova I. V.
Text development — Koltsova I. V., Kisteneva L. B.
Collection and processing of material — Koltsova I. V.
Material analysis — Koltsova I. V., Kisteneva L. B.
Editing — Koltsova I. V., Kisteneva L. B.
Approval of the final version of the article — Kisteneva L. B.

Литература/References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. С. 299.
On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sferezashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, 2020; 299. (In Russ.)
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. С. 256.
On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sferezashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, 2021; 256. (In Russ.)
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. С. 201.
On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022: State report. Federal'naya sluzhba

- po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej I blagopoluchiya cheloveka, 2023; 201. (In Russ.)
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. С. 364.
On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej I blagopoluchiya cheloveka. 2024; 364. (In Russ.)
 5. Maudhoo A., Khalil A. Viral pulmonary infection in pregnancy — Including COVID-19, SARS, influenza A, and varicella. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022; 85 (Pt A): 17-25.
 6. Guidance on the investigation, diagnosis and management of viral illness, or exposure to viral rash illness, in pregnancy November 2023. UK Health Security Agency. <https://www.gov.uk>; 2023. [Обновлено 28.11.23; процитировано 25.06.24]. Доступно: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6565bdac1524e6000da101b2/viral-rash-in-pregnancy-guidance-syphilis.pdf>.
 7. Sauerbrei A., Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol.* 2007; 196 (2): 95-102.
 8. Chapman S. J. Varicella in pregnancy. *Seminars in Perinatology.* 1998; 22 (4): 339-346.
 9. Maheshwari A., Sharma A., Rahman M. M., et al. Congenital and Perinatal Varicella Infections. *Newborn.* 2022; 1 (3): 278-286.
 10. Kinshella M.-L. W., Pickerill K., Bone J. N., et al. An evidence review and nutritional conceptual framework for pre-eclampsia prevention. *Br J Nutr.* 2022; 130 (6): 1065-1076.
 11. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. утв. МЗ РФ, 2021 год.
Clinical guidelines: Preeclampsia. Eclampsia. Oedema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and postpartum, utv. MZ RF 2021 god. (In Russ.)
 12. Клинические рекомендации «Преждевременные роды». Утв. МЗ РФ, 2020 год.
Clinical guidelines: Preterm birth, utv. MZ RF 2020 god. (In Russ.)
 13. Клинические рекомендации «Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери». Утв. МЗ РФ, 2020 год.
Clinical guidelines: Signs of fetal intrauterine hypoxia requiring maternal care, utv. MZ RF 2020 god. (In Russ.)
 14. Чурсина О. А., Константинова О. Д., Дёмина Л. М. и др. Слабость родовой деятельности в современной акушерской практике. *Международный научно-исследовательский журнал.* 20-22; 124 (10).
Chursina O. A., Konstantinova O. D., Demina L. M., et al. The weakness of labor in modern obstetric practices. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal.* 20-22; 124 (10). (In Russ.)
 15. Кан Н. Е., Санникова М. В., Донников А. Е. и др. Клинические и молекулярно-генетические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек. *Акушерство и гинекология.* 2013; 4: 14-18.
Kan N. E., Sannikova M. V., Donnikov A. E., et al. Clinical and molecular genetic risk factors for premature rupture of foetal membranes. *Akusherstvo i ginekologija.* 2013; 4: 14-18. (In Russ.)
 16. Duff P. Management of Premature Rupture of the Membranes in Term Patients. *GLOWM.* 2016.
 17. Меджидова М. К., Тютюнник В. Л., Кан Н. Е. и др. Влияние дисбиотических нарушений и локальной воспалительной реакции репродуктивного тракта на развитие преждевременных родов. *Акушерство и гинекология.* 2024; 5: 74-81.
Medzhidova M. K., Tyutyunnik V. L., Kan N. E., et al. Influence of dysbiotic disorders and local inflammatory response of the reproductive tract on the development of premature labor. *Akusherstvo i ginekologija.* 2024; 5: 74-81. (In Russ.)
 18. Sohn J.-W., Choi E. S., Park C. W., et al. Preterm Labor and Preterm-PROM at a Lower Gestational Age Are Associated with a Longer Latency-to-Delivery Even in Patients with the Same Intensity of Intra-Amniotic Inflammation: "Carroll-Model" Revisited. *Life.* 2022; 12 (9):1329.
 19. Чернуха Е. А., Стругацкий В. М., Кочиева С. К. Наш опыт ведения послеродового периода у женщин группы высокого риска. *Акушерство и гинекология.* 2000; 2: 47-50.
Chernukha E. A., Strugatskii V. M., Kochieva S. K. Our experience of postpartum care for high-risk women. *Akusherstvo i ginekologija.* 2000; 2: 47-50. (In Russ.)
 20. Абдуллаева Н. К. Нейроиммунные аспекты преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014; 5: 18-21.
Abdullaeva N. K. Neuroimmune aspects of pre-eclampsia. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa.* 2014; 5: 18-21. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Кольцова Ирина Валерьевна, научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций, «Институт вирусологии имени Д. И. Ивановского», подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18; Irinfms@mail.ru

Кистенева Лидия Борисовна, д.м.н., заведующая лабораторией хронических вирусных инфекций, «Институт вирусологии имени Д. И. Ивановского», подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18; lidia.kisteneva@gmail.com

Information about the authors:

Irina V. Koltsova, Researcher of chronic viral infections laboratory, D. I. Ivanovsky Institute of Virology Division of Federal State Budgetary Institution National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; Irinfms@mail.ru

Lidiia B. Kisteneva, Dr. of Sci. (Med.), Head of chronic viral infections laboratory, D. I. Ivanovsky Institute of Virology Division of Federal State Budgetary Institution National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; lidia.kisteneva@gmail.com

Поступила/Received 05.06.2024

Поступила после рецензирования/Revised 12.07.2024

Принята в печать/Accepted 18.07.2024

Эмболизация маточных артерий при миоме матки — серия клинических случаев

Д. С. Россолько¹✉

Т. И. Прохорович²

Ш. С. Джанибекова³

В. В. Васильев⁴

М. Н. Павельева⁵

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, drossolko@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1488-0582>

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, tatyana.prohorovich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3742-8479>

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, Sdzhanibekova@yandex

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, doctor-vasiliev@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-2619-4873>

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, marina.pavelyeva@icloud.com, <https://orcid.org/0009-0002-2104-841X>

Резюме

Введение. На сегодняшний день накоплен достаточно большой международный опыт эмболизации маточных артерий. Данный метод является альтернативой классической миомэктомии и отличается от нее меньшей инвазивностью и хирургической травмой, более быстрой реабилитацией. Несмотря на достаточно хорошую доказательную базу эффективности эндоваскулярное вмешательство все еще не может применяться рутинно из соображений сохранения фертильности, онконастороженности и эффективности. Возникает необходимость в изучении послеоперационных результатов эмболизации маточных артерий у пациенток с миомой матки из двух доступов (трансфеморального и трансрадиального), а также сравнении их между собой и с результатами гистерорезектоскопии.

Результаты. В данном ретроспективном одноцентровом исследовании оцениваются результаты лечения единичной симптомной субмукозной миомы размером до 7 сантиметров. Сравняются такие методы лечения, как классическая гистерорезектоскопия и эмболизация маточных артерий из трансрадиального и трансфеморального доступов. Собраны клинические наблюдения за 24 месяца, по результатам которых отмечено, что эндоваскулярные вмешательства являются более безопасными (меньшая частота ранних послеоперационных осложнений в виде тромбоэмболии легочной артерии и панметрита), вместе с тем эффективность вмешательства ниже, если оценивать такие параметры, как рецидив аномальных маточных кровотечений и время до восстановления нормального менструального цикла.

Заключение. Эндоваскулярная эмболизация маточных артерий по сравнению с гистерорезектоскопией является более безопасным вмешательством, что можно обнаружить при оценке ранних послеоперационных результатов. Вместе с тем по эффективности в лечении миомы матки эндоваскулярное вмешательство проигрывает по показателям свободы от рецидива аномальных маточных кровотечений, времени нормализации менструального цикла. Выбор эндоваскулярного доступа для эндоваскулярной эмболизации маточных артерий не влияет на гинекологический результат лечения, вместе с тем при трансрадиальном доступе отмечается меньшая частота образования гематом.

Ключевые слова: эндоваскулярная эмболизация маточных артерий, миома матки, гинекология

Для цитирования: Россолько Д. С., Прохорович Т. И., Джанибекова Ш. С., Васильев В. В., Павельева М. Н. Эмболизация маточных артерий при миоме матки — серия клинических случаев. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 60-64. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.009>

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

Uterine artery embolisation for uterine myoma – a case series

Dmitriy S. Rossolko¹✉

Tatyana I. Prohorovich²

Sherifat S. Dzhanibekova³

Vladimir V. Vasilev⁴

Marina N. Pavelyeva⁵

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, drossolko@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1488-0582>

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, tatyana.prohorovich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3742-8479>

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, Sdzhanibekova@yandex

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, doctor-vasilev@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-2619-4873>

⁵ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, marina.pavelyeva@icloud.com, <https://orcid.org/0009-0002-2104-841X>

Abstract

Background. To date, there is quite a lot of international experience with uterine artery embolisation. This method is an alternative to classical myomectomy and differs from it by less invasiveness and surgical trauma, and faster rehabilitation. Endovascular intervention, despite a fairly good evidence base for its effectiveness, still cannot be used routinely for reasons of fertility preservation, oncovigilance, and effectiveness. There is a need to study the postoperative results of uterine artery embolization in patients with uterine myoma from two approaches (transfemoral and transradial), compare them with each other and with the results of hysteroresectoscopy.

Results. This retrospective single-center study evaluates the results of treatment of a single symptomatic submucous myoma up to 7 centimeters in size. Such treatment methods as classical hysteroresectoscopy and uterine artery embolization from transradial and transsphenoidal approaches are compared. Clinical observations for 24 months were collected, according to the results it was noted that endovascular interventions are safer (lower frequency of early postoperative complications of pulmonary embolism and panmetritis), at the same time, the effectiveness of the intervention is lower if we evaluate such parameters as recurrence of abnormal uterine bleeding, time to restoration of the normal menstrual cycle.

Conclusion. Endovascular embolization of uterine arteries in comparison with hysteroresectoscopy is a safer intervention, which can be concluded when evaluating early postoperative results. At the same time, in terms of effectiveness in the treatment of uterine fibroids, endovascular intervention is inferior in terms of freedom from recurrence of abnormal uterine bleeding, time of normalization of the menstrual cycle. The choice of endovascular access for endovascular embolization of uterine arteries does not affect the gynecological outcome of treatment, at the same time, with transradial access, a lower frequency of hematoma formation is noted.

Keywords: endovascular embolization of uterine arteries, uterine fibroids, gynecology

For citation: Rossolko D. S., Prohorovich T. I., Dzhanibekova Sh. S., Vasilev V. V., Pavelyeva M. N. Uterine artery embolisation for uterine myoma – a case series. *Lechaschi Vrach*. 2024; 12 (27): 60-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.009>

Conflict of interests. Not declared.

Эмболизация маточных артерий (ЭМА) — эндоваскулярный метод лечения миомы матки, который стали применять еще в 1979 г., когда Oliver и соавт. впервые использовали временную баллонную окклюзию для остановки послеродового кровотечения [1].

В 1991-1995 гг. J. Ravina и соавт. впервые использовали эмболизацию тазовых артерий в качестве предоперационной профилактики кровотечений у пациенток, которым планировались крупные вмешательства на органах малого таза (ОМТ) [1]. В дальнейшем данный метод стали применять в онкогинекологии при обширных резекциях тканей для профилактики некурабельных диффузных кровотечений [2]. Однако уже к 2000 г. метод эмболизации маточных труб получил очень широкое применение при лечении миомы матки. В нашей стране данное вмешательство стало активно применяться с 2002 г. [3].

На сегодняшний день накоплен достаточно большой международный опыт ЭМА, есть рандомизированные исследования, доказывающие эффективность данного вмешательства при лечении миомы матки [4]. Данный метод является альтернативой классической миомэктомии и отличается от нее меньшей инвазивностью и хирургической травмой, более быстрой реабилитацией. Также при эндоваскулярной ЭМА (ЭЭМА) значительно уменьшается анестезиологический риск в связи с отсутствием необходимости в проведении общего наркоза [5].

К недостаткам эмболизации маточных труб относят выраженный болевой синдром. Как показали рандомизированные

исследования, болевой синдром в раннем послеоперационном периоде достоверно больше, чем после эндоскопической миомэктомии при оценке боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Кроме того, важным недостатком является ограниченная возможность гистологической верификации новообразования. Так, во многих случаях миома матки часто неотличима от миосаркомы. При наличии злокачественного новообразования (ЗНО) ЭМА не является оптимальным вмешательством, поскольку ухудшает прогноз жизни [6].

Во многих экспертных центрах имеются наблюдения, показывающие, что ЭМА может негативно влиять на фертильность женщины [2]. И хотя частота ятрогенной эмболизации яичниковых артерий на сегодняшний день крайне мала, а современные катетерные технологии позволяют суперселективно воздействовать на артерию, питающую миому, все же данное вмешательство не является оптимальным для женщин, планирующих беременность.

Наконец, эффективность ЭМА, особенно при большом размере миомы, может быть не максимальной. Есть определенная вероятность (по данным некоторых авторов, около 25%) реваскуляризации миомы с последующим рецидивом симптоматики, при этом частота повторной эмболизации в течение 5 лет находится на уровне 33%. Наконец, при достаточном большом размере миомы почти никогда не удается достичь снижения симптоматики, вызванной сдавлением миомой близлежащих мягких тканей [7].

Таким образом, несмотря на достаточно хорошую доказательную базу эффективности данное эндоваскулярное вмешательство все еще не может применяться рутинно из соображений сохранения фертильности, онконастороженности и эффективности. Кроме того, недостаточно данных о применении различных доступов для ЭМА. Классическим доступом является трансфemorальный.

Цель данного исследования заключается в изучении послеоперационных результатов ЭМА у пациенток с миомой матки из двух доступов (трансфemorального и трансрадиального) и сравнении их между собой, а также с результатами эндоскопической гистерорезектоскопии (ЭГРС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование является одноцентровым и ретроспективным. В нем участвовали 165 женщин с диагнозом «миома матки». Пациенткам было выполнено оперативное лечение с применением трех методик. В зависимости от того, какой метод применялся, участницы были распределены на три группы:

1. ЭМА из трансрадиального доступа (ЭМАТР) — 25 пациенток, средний возраст — $34,5 \pm 5,2$ года.

2. ЭМА из трансфemorального доступа (ЭМАТФ) — 62 пациентки, средний возраст — $41,2 \pm 1,3$ года.

3. ЭГРС — 87 пациенток, средний возраст — $33,1 \pm 2,1$ года. Группы сравнения были сопоставимы по возрасту.

Критерии включения:

1) симптомная миома матки, проявляющаяся аномальными маточными кровотечениями;

2) размер миомы менее 7 сантиметров;

3) рефрактерность к медикаментозной терапии;

4) субмукозное расположение миоматозного узла.

Критериями исключения были:

1) тяжелая соматическая патология, в частности, тяжелая почечная и печеночная недостаточность;

2) подозрение на ЗНО;

3) острые инфекционные заболевания;

4) крупные интрамуральные узлы;

5) выраженный миоматоз матки.

ЭМА выполнялась пациенткам, у которых по данным магнитно-резонансной томографии с контрастированием миоматозный узел накапливал контрастный препарат. Ангиографически оценивали анатомию сосудистого русла, определяли тип анастомозирования [2]:

I тип — яичниковая артерия анастомозирует с маточной до кровоснабжения миоматозного узла (подтип Ia — более выражена яичниковая артерия, тип Ib — более выражена маточная артерия);

II тип — обе артерии (и маточная, и яичниковая) кровоснабжают миому по отдельности и без выраженного анастомозирования;

III тип — кровоснабжение миоматозного узла происходит преимущественно за счет маточной артерии.

Катетеризацию проводили через лучевую или бедренную артерию, в остальном техника эмболизации не отличалась. Во всех случаях использовали катетер диаметром 4F, так как данный размер считается оптимальным и не вызывает спазм маточной артерии. Для эмболизации использовали калиброванные сферические частицы размером 700 мкм. При наличии анастомозов III типа применялись эмболизующие спирали.

Гистерорезектоскопия проводилась в большой операционной, во всех случаях была возможность лапароскопического контроля, ассистирования. Непосредственно резекция проводилась с использованием монополярной петли.

Визуализировался субмукозный узел (2-й тип), после чего выполнялось послойное удаление миомы.

Оценивали следующие параметры:

а. конверсии гистероскопического этапа операции в лапароскопический или лапароскопическое ассистирование гистерорезектоскопии для группы эндоскопического вмешательства, а для группы эндоваскулярного вмешательства — неудачное вмешательство с проведением вторичной гистерорезектоскопии в последующие несколько дней пребывания в стационаре;

б. гемоглобин (до операции и на 10-й день после нее);

с. наличие меноррагии при выписке;

д. ультразвуковое исследование со спектральным исследованием кровотока — на 1-й, 3-й, 6-й, 12-й и 24-й месяц;

е. болевой синдром в раннем послеоперационном периоде по ВАШ;

ф. время до восстановления нормального менструального цикла;

г. рецидив маточного кровотечения (в течение года и двух лет);

h. послеоперационные осложнения — тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), контраст-индуцированная нефропатия, панметрит, нарушение функции яичников, гематома в месте пункции, спаечная болезнь ОМТ.

Собранные клинические данные подвергались статистическому анализу с применением непараметрических статистических критериев, так как большинство массивов данных имело распределение, отличное от нормального.

На проведение исследования была получена соответствующая резолюция локального этического комитета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты наблюдения представлены в таблице.

Из сводной таблицы видно, что сравниваемые группы были сопоставимы по размеру миоматозного узла. Также можно отметить, что критерии включения в исследование были достаточно жесткие — период наблюдения в течение 24 месяцев, наличие единичного симптомного субмукозного узла (размер которого был сопоставим в сравниваемых группах). Все пациентки имели тетрадь аномального маточного кровотечения (АМК), у большинства имелась анемия легкой степени тяжести. После операции пациентки выписывались в среднем на 6-7-е сутки вне зависимости от метода лечения.

При детальном анализе эффективности лечения оценивали рецидив АМК. Наименьшая частота рецидивов регистрирова-

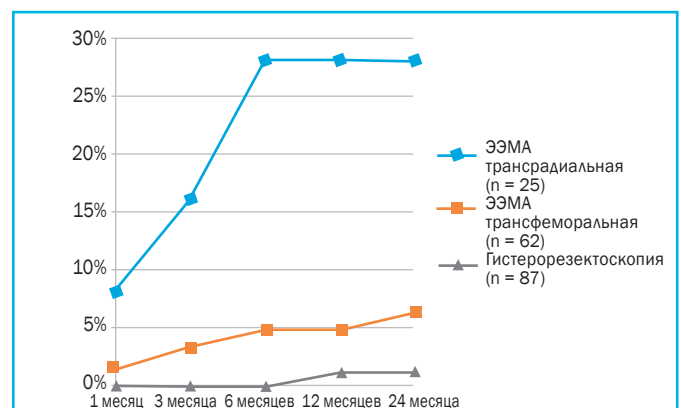


Рис. 1. Рецидив аномальных маточных кровотечений, случаев (%) [предоставлено авторами] / Recurrence of abnormal uterine bleeding, cases (%) [provided by the authors]

Таблица. Результаты наблюдения за пациентами в сравниваемых группах [таблица составлена авторами] / Results of follow-up of patients in the compared groups [table compiled by the authors]

		ЭЭМАТР (n = 25)	ЭЭМАТФ (n = 62)	Гистерорезекто- скопия (n = 87)	p-value (1&2)	p-value (1&3)	p-value (2&3)
		1	2	3			
Гемоглобин, г/л	До операции	101,2 ± 9,8	105 ± 15,1	100,1 ± 2,1	0,1	0,1	0,3
	После операции (1 месяц)	110,1 ± 10,1	108,2 ± 7,8	100,34 ± 4,3	0,1	0,034	0,02
Меноррагии до лечения, n (%)		25 (100)	62 (100)	87 (100)	—	—	—
Меноррагии при выписке, n (%)		13 (52)	34 (55)	45 (52)	0,3	0,34	0,4
Размер узла, мм		4,3 ± 1,9	4,1 ± 1,8	4,9 ± 2,1	0,2	0,2	0,12
Рецидив аномальных маточных кровотечений, случаев (%)	1 месяц	2 (8)	1 (1,6)	0 (0)	0,03	0,01	0,02
	3 месяца	4 (16)	2 (3,2)	0 (0)			
	6 месяцев	7 (28)	3 (4,8)	0 (0)			
	12 месяцев	7 (28)	3 (4,8)	1 (1,1)			
	24 месяца	7 (28)	4 (6,4)	1 (1,1)			
Болевой синдром в раннем послеоперационном периоде, баллы по ВАШ		6,36 ± 3,2	5,35 ± 2,1	2,11 ± 1,1	0,13	0,01	0,01
Ранние послеоперационные осложнения	ТЭЛА, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)	0,02	0,23	0,3
	Контраст-индуцированная нефропатия, n (%)	1 (4)	3 (4,8)	0	0,23	0,01	0,02
	Панметрит, n (%)	0 (0)	2 (3,2)	5 (5,5)	0,09	0,03	0,01
	Нарушение функции яичников, n (%)	3 (12)	5 (8)	0 (0)	0,3	0,01	0,05
	Гематома в месте пункции, n (%)	4 (16)	25 (40,3)	0 (0)	0,01	—	—
	Спаечная болезнь, n (%)	0 (0)	0 (0)	14 (16)	0,99	0,04	0,03
Время до восстановления нормального менструального цикла, дней		42,12 ± 5,1	39,1 ± 5,2	28,23 ± 2,2	0,13	0,02	0,01

лась после ЭГРС — на 12-м месяце всего у одной пациентки развилось АМК, причина которого была в неполной резекции узла.

В отношении эндоваскулярных вмешательств частота рецидивов была наибольшей при использовании трансартериального доступа (рис. 1).

В послеоперационном периоде у пациенток, перенесших эндоваскулярное вмешательство, отмечался выраженный болевой синдром: несмотря на адекватную анальгезию пациентки после ЭЭМА гораздо чаще жаловались на дискомфорт, однако к моменту выписки он проходил.

Время до восстановления менструального цикла было меньше при ЭГРС по сравнению с эндоваскулярными вмешательствами. Также стоит отметить, что эндоваскулярный доступ не влиял на время восстановления нормального менструального цикла.

Среди ранних послеоперационных осложнений при эндоваскулярных вмешательствах чаще всего встречалась гематома в месте пункции, при использовании трансфеморального доступа гематома была более выражена, регрессировала значительно дольше. При трансфеморальном доступе было 2 случая панметрита, чего не было при радиальном доступе, однако мы не связываем данное событие с выбором места катетеризации.

При гистерорезектоскопии статистически значимо чаще присутствовали такие осложнения, как спаечная болезнь, ТЭЛА, панметрит (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Минимизация риска ранних послеоперационных осложнений — главное преимущество ЭЭМА при лечении миомы матки. Наше исследование в очередной раз подтвердило



Рис. 2. Ранние послеоперационные осложнения [предоставлено авторами] / Early postoperative complications [provided by the authors]

данный тезис и вполне соотносится с результатами других подобных исследований. Так, многие авторы указывают на более короткое время реабилитации, меньшую частоту ТЭЛА [4-7].

Вместе с тем подобное эндоваскулярное вмешательство пока является альтернативой классической ЭГРС. В обзоре публикаций [1, 3–7] показано, что ЭМА по своей эффективности стремится к результатам ЭГРС, однако как наше, так и другие исследования демонстрируют, что свобода от рецидивов АМК и время восстановления нормального менструального цикла все же хуже [7].

Выбор эндоваскулярного доступа для ЭММА в настоящее время является предметом споров. В ряде экспертных центров более сложный трансрадиальный доступ вытеснил трансфemorальный. Несмотря на большую сложность и необходимость в более технологичных расходных материалах, трансрадиальный доступ считается более универсальным, так как его выполнение меньше зависит от комплекции пациентки и толщины подкожно-жировой клетчатки [2, 3].

Выполнение трансфemorального доступа тучным пациенткам может быть затруднено. В нашем исследовании не было каких-либо строгих факторов выбора эндоваскулярного доступа: изначально использовался трансфemorальный, а в последующие годы по мере внедрения новых технологий операции и обучения специалистов стал чаще использоваться трансрадиальный. Мы получили вполне сопоставимые результаты при использовании обоих доступов, однако отмечали большую частоту встречаемости гематомы после бедренной пункции, что, по данным литературы, оказалось вполне распространенным явлением.

Выводы

1. ЭМА по сравнению с ЭГРС является более безопасным вмешательством, о чем свидетельствует оценка ранних послеоперационных результатов.
2. Вместе с тем по эффективности лечения миомы матки эндоваскулярное вмешательство проигрывает по показателям свободы от рецидива АМК и времени нормализации менструального цикла.
3. Выбор эндоваскулярного доступа для ЭММА не влияет на гинекологический результат лечения, однако при трансрадиальном доступе отмечается меньшая частота образования гематом. **ЛВ**

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. Contegiacomo A., Cina A., Di Stasi C., et al. Uterine Myomas: Endovascular Treatment. *Semin Ultrasound CT MR*. 2021; 42 (1): 13–24. DOI: 10.1053/j.sult.2020.07.002.
2. Costa K. R., Metzger P. B. Endovascular treatment of uterine myomatosis: a systematic review. *J Vasc Bras*. 2020; 19: e20190149. Published 2020 Jul 6. DOI: 10.1590/1677-5449.190149.
3. Das C. J., Rathinam D., Manchanda S., Srivastava D. N. Endovascular uterine artery interventions. *Indian J Radiol Imaging*. 2017; 27 (4): 488–495. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_204_16.
4. Giurazza F., Corvino F., Silvestre M., et al. Uterine Arteriovenous Malformations. *Semin Ultrasound CT MR*. 2021; 42 (1): 37–45. DOI: 10.1053/j.sult.2020.08.002.
5. Hofmeyr G. J. Novel concepts and improvisation for treating postpartum haemorrhage: a narrative review of emerging techniques. *Reprod Health*. 2023; 20 (1): 116. Published 2023 Aug 11. DOI: 10.1186/s12978-023-01657-1.
6. Pyra K., Szmygin M., Szmygin H., et al. Endovascular embolization as a treatment for symptomatic adenomyosis – results of preliminary study. *Ginekol Pol*. 2022; 93 (4): 273–277. DOI: 10.5603/GP.a2021.0136.

7. Kinariwala D. J., Khaja M. S., McCann S., et al. Pre-operative uterine artery embolization before hysterectomy or myomectomy: a single-center review of 53 patients. *Clin Imaging*. 2023; 101: 121–125. DOI: 10.1016/j.clinimag.2023.06.003.

Сведения об авторах:

Россолько Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2; drossolko@mail.ru

Прохорович Татьяна Ивановна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2; tatyana.prohorovich@yandex.ru

Джанибекова Шерифат Салиховна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2; Sdzhanibekova@yandex.

Васильев Владимир Владимирович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2; doctor-vasiliev@yandex.ru

Павельева Марина Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2; marina.pavelyeva@icloud.com

Information about the authors:

Dmitriy S. Rossolko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; drossolko@mail.ru

Tatyana I. Prohorovich, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; tatyana.prohorovich@yandex.ru

Sherifat S. Dzhanibekova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; Sdzhanibekova@yandex

Vladimir V. Vasilev, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; doctor-vasiliev@yandex.ru

Marina N. Pavelyeva, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; marina.pavelyeva@icloud.com

Поступила/Received 03.09.2024

Поступила после рецензирования/Revised 30.09.2024

Принята в печать/Accepted 02.10.2024

Сравнительная оценка эффективности и безопасности индуктора интерферона в комплексной терапии ОРВИ у детей 3-18 лет в амбулаторно-поликлинической практике в 2023-2024 гг.

М. С. Савенкова¹ ✉М. П. Савенков²Н. А. Абрамова³Г. Н. Кraseва⁴Н. Е. Сениягина⁵О. С. Поздеева⁶Н. Л. Иванова⁷К. Р. Зинатова⁸Н. Б. Мигачева⁹О. В. Борисова¹⁰Р. М. Файзуллина¹¹Ж. А. Валеева¹²Е. Н. Ветрова¹³О. Е. Латышев¹⁴Р. В. Душкин¹⁵Е. К. Чаликова¹⁶К. Р. Душкин¹⁷

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, mpsavenkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1648-8683>

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, mpsavenkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3428-1459>

³ Поликлиника № 2 Медицинского частного учреждения Отраслевой клинко-диагностический центр Публичного акционерного общества «Газпром», Москва, Россия, abranata@medgaz.gazprom.ru

⁴ Поликлиника № 2 Медицинского частного учреждения Отраслевой клинко-диагностический центр Публичного акционерного общества «Газпром», Москва, Россия, krasgaln@medgaz.gazprom.ru

⁵ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия, Клиника «Александрия», Нижний Новгород, Россия, docinfekshion@mail.ru

⁶ Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия, izhdetinf@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8216-3572>

⁷ Городская поликлиника № 5 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Ижевск, Россия, 170333@gmail.ru

⁸ Городская поликлиника № 5 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Ижевск, Россия, kzinatova@mail.ru

⁹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, nbmigacheva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>

¹⁰ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, olgaborisova74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>

¹¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, fayzullina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9001-1437>

¹² Городская детская клиническая больница № 17, Уфа, Россия, valeevazh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8567-2671>

¹³ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия, immunol.lab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1902-5278>

¹⁴ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия, oleglat80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5757-3809>

¹⁵ Общество с ограниченной ответственностью «А-Я эксперт», Москва, Россия, drv@aia.expert, <https://orcid.org/0000-0003-4789-0736>

¹⁶ Общество с ограниченной ответственностью «А-Я эксперт», Москва, Россия, cek@aia.expert

¹⁷ Общество с ограниченной ответственностью «А-Я эксперт», Москва, Россия, dkr@aia.expert

Резюме

Введение. Лечение острых респираторных вирусных инфекций, особенно в период эпидемических подъемов, — первоочередная задача для педиатров и врачей других специальностей. После пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 назрела необходимость оценки эффективности и безопасности индуктора интерферона ввиду произошедших изменений в циркуляции респираторных вирусов.

Цель работы. Оценить эффективность индуктора интерферона в комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей 3-18 лет в сравнении со стандартной терапией в условиях рутинной амбулаторно-поликлинической практики.

Материалы и методы. В исследование были включены 534 ребенка в возрасте от 3 до 18 лет с установленным диагнозом острой респираторной вирусной инфекции легкой или средней степени тяжести с длительностью заболевания не более трех суток на момент включения в наблюдательную программу. Стандартная терапия назначалась лечащим врачом в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Дополнительно по решению врача назначался Кагоцел®, 12 мг в таблетке, по 6 или 10 таблеток в течение 4 дней. Проведена оценка динамики симптомов, длительности заболевания, частоты развития осложнений, назначений антибиотиков, повторного заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями и элиминации вирусного возбудителя по данным диагностики с помощью полимеразной цепной реакции. Оценка безопасности лечения включала регистрацию нежелательных реакций и нежелательных явлений.

Результаты. Включение индуктора интерферона в стандартную терапию позволяет сократить продолжительность основного заболевания и ускорить разрешение симптомов, снижает частоту возникновения осложнений, назначения антибиотиков и повторного заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями. Комбинированная терапия с использованием Кагоцел® обеспечила вдвое большую эффективность по показателю частоты элиминации вирусов в сравнении со стандартной терапией без использования противовирусных средств на 5-8-й день от начала лечения. Кагоцел® продемонстрировал высокий профиль безопасности, не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

Заключение. Показана значимая эффективность индуктора интерферона в комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций в сравнении со стандартным лечением без применения противовирусных средств в условиях реальной клинической практики. Продemonстрирован отличный профиль безопасности терапии у детей от 3 до 18 лет.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, грипп, индуктор интерферона, дети, COVID-19

Для цитирования: Савенкова М. С., Савенков М. П., Абрамова Н. А., Красева Г. Н., Сенягина Н. Е., Поздеева О. С., Иванова Н. Л., Зинатова К. Р., Мигачева Н. Б., Борисова О. В., Файзуллина Р. М., Валеева Ж. А., Ветрова Е. Н., Латышев О. Е., Душкин Р. В., Чаликова Е. К., Душкин К. Р. Сравнительная оценка эффективности и безопасности индуктора интерферона в комплексной терапии ОРВИ у детей 3-18 лет в амбулаторно-поликлинической практике в период подъема респираторных заболеваний 2023-2024 гг. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 65-75. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.010>

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

Comparative assessment of the effectiveness and safety of an interferon inducer in the complex treatment of viral respiratory tract infections in children aged 3-18 years in real-world practice during the 2023-2024 respiratory disease season

Marina S. Savenkova¹✉

Mikhail P. Savenkov²

Natalya A. Abramova³

Galina N. Kraseva⁴

Natalya E. Senyagina⁵

Olga S. Pozdeeva⁶

Natalya L. Ivanova⁷

Kseniya R. Zinatova⁸

Natalia B. Migacheva⁹

Olga V. Borisova¹⁰

Rezeda M. Fayzullina¹¹

Zhanna A. Valeeva¹²

Elizaveta N. Vetrova¹³

Oleg E. Latyshev¹⁴

Roman V. Dushkin¹⁵

Elena K. Chalikova¹⁶

Kirill R. Dushkin¹⁷

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, mpsavenkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1648-8683>

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, mpsavenkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3428-1459>

³ Polyclinic No. 2 of a private Medical institution Branch Clinical and Diagnostic Center of Gazprom Public Joint Stock Company, Moscow, Russia, abranata@medgaz.gazprom.ru

⁴ Polyclinic No. 2 of a private Medical institution Branch Clinical and Diagnostic Center of Gazprom Public Joint Stock Company, Moscow, Russia, krasgaln@medgaz.gazprom.ru

⁵ Volga Region Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, Clinic "Alexandriya", Nizhny Novgorod, Russia, docinfekshion@mail.ru

⁶ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia, izhdetinf@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8216-3572>

⁷ City Polyclinic No. 5 of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia, 170333@gmail.ru

⁸ City Polyclinic No. 5 of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia, kzinatova@mail.ru

⁹ Samara State Medical University, Samara, Russia, nbmigacheva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>

¹⁰ Samara State Medical University, Samara, Russia, olgaborisova74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>

¹¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, fayzullina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9001-1437>

¹² City Children's Clinical Hospital No. 17, Ufa, Russia, valeevazh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8567-2671>

¹³ National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia, immunol.lab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1902-5278>

¹⁴ National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia, oleglat80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5757-3809>

¹⁵ A-Ya expert Limited Liability Company, Moscow, Russia, drv@aia.expert, <https://orcid.org/0000-0003-4789-0736>

¹⁶ A-Ya expert Limited Liability Company, Moscow, Russia, cek@aia.expert

¹⁷ A-Ya expert Limited Liability Company, Moscow, Russia, dkr@aia.expert

Abstract

Background. Viral respiratory tract infections treatment, especially during epidemic outbreak, is a main priority for pediatricians and physicians of other specialties. After the COVID-19 pandemic, a need to assess the efficacy and safety of the interferon inducer drug arose due to the changes of respiratory viruses circulation.

Objective. To evaluate the effectiveness of drug within the complex therapy of viral respiratory tract infections in children aged 3 to 18 years, in comparison with standard therapy in routine outpatient practice.

Materials and Methods. The study included 534 children aged 3 to 18 years diagnosed with mild to moderate viral respiratory tract infections with a disease duration of no more than 3 days at the time of enrollment in the observational program. Standard therapy was prescribed by the attending physician in accordance with current Clinical Guidelines and Treatment Standards. Additionally, Kagocel® tablets, 12 mg, were administered at the physician's discretion, in doses of 6 or 10 tablets over a period of 4 days. Symptom dynamics, disease duration, incidence of complications, antibiotic prescriptions, recurrent viral respiratory tract infections, and viral pathogen elimination based on PCR diagnostics were assessed. Safety assessment included adverse event recording.

Results. Incorporating of interferon inducer into standard therapy reduced the duration of the primary disease and accelerated symptom resolution, decreased the frequency of complications, antibiotic prescriptions, and recurrent viral respiratory tract infections. Complex therapy with an Kagocel® provided twice the effectiveness in terms of viral elimination rates compared to standard therapy without antiviral agents on days 5-8 from the start of treatment. Kagocel® demonstrated a good adverse event profile, with no AEs recorded.

Conclusion. The significant efficacy of interferon inducer in the complex treatment of viral respiratory tract infections compared to standard therapy without antiviral agents in real-world practice has been demonstrated. The therapy demonstrated an excellent adverse event profile in children aged 3 to 18 years.

Keywords: viral respiratory tract infections, influenza, an Interferon Inducer, children, COVID-19

For citation: Savenkova M. S., Savenkov M. P., Abramova N. A., Kraseva G. N., Senyagina N. E., Pozdeeva O. S., Ivanova N. L., Zinatova K. R., Migacheva N. B., Borisova O. V., Fayzullina R. M., Valeeva Zh. A., Vetrova E. N., Latyshev O. E., Dushkin R. V., Chalikova E. K., Dushkin K. R. Comparative assessment of the effectiveness and safety of an interferon inducer in the complex treatment of viral respiratory tract infections in children aged 3-18 years in real-world practice during the 2023-2024 respiratory disease season. *Lechaschi Vrach.* 2024; 12 (27): 65-75. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.010>

Conflict of interests. Not declared.

Лечение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), особенно в период эпидемических подъемов, всегда было первоочередной задачей для педиатров и врачей других специальностей. Эпидемические подъемы ОРВИ в России, как правило, происходят в осенне-зимний период и обусловлены не только появлением новых вариантов вируса гриппа, а в настоящее время и новыми коронавирусами. Следует учитывать также одновременную циркуляцию и активацию в эти периоды других вирусов респираторной группы (адено- и риновирусов, респираторно-синцитиального, парагриппа и др.).

Хорошо известно, что эпидемические подъемы ОРВИ в конце XX — начале XXI века были обусловлены преимущественно вирусом гриппа A(H3N2), после 2009 г. превалировал грипп A(H1N1). В сезоне 2018-2019 гг. одновременно циркулировали вирусы гриппа A(H1N1), A(H3N2) и в значительно меньшей степени — вирус гриппа B. Заболеваемость гриппом детского населения в 2023 г. регистрировалась на уровне 405,65 на 100 тыс., что в 2,4 раза выше данного показателя за 2022 г. [1].

Эпидемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) привела к изменениям в циркуляции респираторных вирусов. В проведенном нами открытом проспективном наблюдательном исследовании во время эпидемии COVID-19 (с апреля 2022 по апрель 2023 г.) было обследовано 100 больных в воз-

расте от 1 мес до 18 лет, у которых методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) были выделены риновирус (35%), вирусы парагриппа (18,2%), гриппа А (9,5%) — преимущественно типа A(H1N1), грипп В диагностирован всего у одного ребенка. Активно циркулировали в детской популяции сезонные коронавирусы (hCov229E, hCovOC43, hCovNL63), составившие 18,2% случаев, причем на долю нового коронавируса SARS-CoV-2 пришлось половина из них [2].

В 2023 г., согласно Государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году», заболеваемость НКИ COVID-19 в нашей стране значительно снизилась по сравнению с 2020-2022 гг. На протяжении всего 2023 г. на территории России практически в 100% случаев доминировал геновариант Омикрон, который характеризовался течением заболевания преимущественно в легких и среднетяжелых формах [1]. В возрастной структуре заболеваемость COVID-19 в 2023 г. у детей от 0 до 17 лет составила 12%.

В период подъема НКИ Минздравом России было издано 19 вариантов «Временных методических рекомендаций по лечению и профилактике НКИ» у взрослых и два — у детей. В целом как у взрослых, так и у детей лечение противовирусными препаратами проводилось ограниченно, поскольку еще не было опыта терапии НКИ COVID-19.

Многие применявшиеся во время эпидемии COVID-19 препараты оказались неэффективными и были малочисленными, начался поиск других. За последние два года появились работы о лечении НКИ. Арсенал средств для лечения гриппа и ОРВИ, особенно в педиатрической практике, небольшой. В целом имеются иммуномодуляторы, препараты с противовирусным, а также двойным действием (противовирусным и иммуномодулирующим).

Известно, что для успешного лечения ОРВИ и НКИ организму необходимо создать высокие концентрации интерферона 1-го типа в периферической крови (особенно в первые часы от начала заболевания) для отражения вирусной атаки и элиминации вирусных частиц [3]. В связи с этим медицинское сообщество приступило к проведению исследований по лечению коронавирусной инфекции препаратами интерферона и индукторами интерферона (ИИ). Были проведены исследования по лечению COVID-19 различными препаратами IFN- α 2b, Арбидолом, Ингавирином и другими [4, 5].

В амбулаторных условиях для лечения ОРВИ (без этиологической расшифровки) в распоряжении врачей должны иметься препараты, одинаково эффективные для профилактики и лечения ОРВИ, гриппа и коронавирусной инфекции и их сочетанных форм. В этой связи было показано, что ИИ обладают не только широкими антивирусными свойствами, но и иммуномодулирующим эффектом [6–8].

В отличие от ингибиторов нейраминидазы и экзогенных интерферонов, ИИ обладают рядом преимуществ: они слабоаллергенны, не приводят к образованию в организме пациента антител к интерферонам (ИФН) и — что очень важно — стимулируют пролонгированную выработку организмом собственного ИФН, достаточного для достижения терапевтического и профилактического эффектов. К таким ИИ относится Кагоцел[®], который с успехом применялся и применяется для лечения больных с различными ОРВИ, включая грипп (в т. ч. пандемический), как в амбулаторной клинической практике, так и в стационарах.

В 2013–2016 гг. было проведено неинтервенционное наблюдательное исследование FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике». Впервые в условиях амбулаторной практики у взрослых проанализировано лечение ОРВИ и гриппа при участии 18 946 пациентов из 262 медицинских центров нескольких стран (России, Армении, Молдовы, Грузии). Показана в динамике эффективность препарата Кагоцел[®] при разной степени тяжести заболевания (будь то грипп или иная ОРВИ) вне зависимости от времени назначения терапии. Важно отметить подтвержденный в этом исследовании высокий уровень безопасности препарата [9].

В открытом проспективном сравнительном исследовании, в котором приняли участие 135 детей с ОРВИ в период эпидемического подъема 2015–2016 гг., изучалась эффективность отечественных противовирусных препаратов Кагоцел[®] и умифеновир (Арбидол) в сопоставлении с группой сравнения (получавшей симптоматическую терапию) [10]. В результате было показано, что динамика таких клинических симптомов, как снижение температуры тела, уменьшение катаральных явлений, была более значимой (по дням болезни) у детей, получавших Кагоцел[®]. Отрицательные результаты ПЦР после проведенного лечения преобладали у детей, получавших терапию этим препаратом, тогда как в группах педиатрических пациентов, получавших Арбидол и симптоматическую терапию, эффективность была менее значимой. Для препарата Кагоцел[®] была доказана статистически значимая эффективность ($p < 0,01$) по сравнению с симптома-

тическим лечением. Для препарата Арбидол такого уровня значимости не выявлено ($p > 0,05$). Данное исследование показало, что симптоматическая терапия у большинства детей к седьмому–восьмому дню болезни не приводила к санации слизистых оболочек и вероятность длительного носительства вирусов в данной группе сохранялась [10].

После эпидемии COVID-19 назрела необходимость оценки эффективности и безопасности препарата в период подъема респираторных заболеваний 2023–2024 гг. Нами проведено пострегистрационное открытое наблюдательное проспективное многоцентровое сравнительное исследование «Сравнительная оценка эффективности и безопасности индуктора интерферона в комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей 3–18 лет в амбулаторно-поликлинической практике в период подъема респираторных заболеваний 2023–2024 гг.».

Цель проведенного исследования состояла в оценке эффективности препарата Кагоцел[®] в комплексной терапии ОРВИ у детей 3–18 лет в сравнении со стандартной терапией в условиях рутинной амбулаторно-поликлинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа проводилась на базе 15 федеральных центров и детских поликлиник пяти городов России — Москвы, Ижевска, Нижнего Новгорода, Самары и Уфы. Руководитель исследования — доктор медицинских наук, профессор М. С. Савенкова (ФГАОУ ВО «Российский национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва).

В исследование были включены дети от 3 до 18 лет с установленным диагнозом ОРВИ легкой или средней степени тяжести и длительностью заболевания не более трех суток на момент включения в наблюдательную программу. В исследование не включались пациенты, принимающие препараты, содержащие интерферон-альфа, другие иммуностимуляторы, например, тилорон, инозин пранобекс, умифеновир, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин), пидотимод (Имунорикс), глюкозаминмурамилдипептид, Виферон, Кипферон, Генферон Лайт и другие, а также кортикостероиды в течение 1 месяца до начала исследования. Исключались дети с ОРВИ тяжелой степени; хроническими заболеваниями дыхательных путей (муковисцидоз, бронхиальная астма, бронхолегочная дисплазия) и другими тяжелыми хроническими заболеваниями (сахарный диабет, онкологическая патология, заболевания почек и крови, пороки сердца, тяжелые хронические заболевания со стороны центральной нервной системы); имеющие противопоказания к применению препарата Кагоцел[®] (повышенная чувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, беременность и период грудного вскармливания, дети до 3 лет) и те, кто принимал участие в других исследованиях в последние 3 месяца.

Перед включением в исследование представители всех пациентов подписали информированное согласие.

В зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на группы получавших терапию препаратом Кагоцел[®] (12 мг) в сочетании со стандартной терапией (Ка + СТ) и получавших только стандартную терапию (СТ), не включавшую в себя противовирусные препараты. Далее эти группы были разделены на подгруппы в зависимости от тяжести заболевания: комплексное лечение пациентов назначалось

в соответствии со стандартной клинической практикой и клиническими рекомендациями (КР) [11-13].

Доза и способ применения:

- Для лечения ОРВИ и гриппа детям от 3 до 6 лет назначали в первые 2 дня по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие 2 дня — по 1 таблетке 1 раз в день. Всего на курс — 6 таблеток, длительность курса — 4 дня.

- Для лечения ОРВИ и гриппа детям от 6 до 18 лет в первые 2 дня назначали по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие 2 дня — по 1 таблетке 2 раза в день. Всего на курс — 10 таблеток, длительность курса — 4 дня.

Стандартная терапия включала промывание носа растворами морской соли, спреи для горла, жаропонижающие и другие препараты.

Первичными исследуемыми параметрами являлись:

- доля пациентов, у которых наблюдается улучшение клинических симптомов заболевания, с учетом анализа выраженности и тяжести;

- доля пациентов с полной или частичной элиминацией респираторных вирусов по данным ПЦР-диагностики (мазок из ротоглотки).

Вторичными исследуемыми параметрами были:

- частота возникновения осложнений;
- частота повторного заболевания в течение следующих 30 дней.

Оценка выраженности клинических симптомов на этапе осмотров проводилась врачами для диагностики легкой или среднетяжелой формы заболевания по четырехбалльной шкале (для математической обработки): 0 — отсутствие симптома, 1 — умеренная выраженность, 2 — средняя выраженность, 3 — резко выраженные симптомы. Карта обследования отражала паспортные данные (пол, возраст), дату обращения, а также клинические симптомы (лихорадку, заложенность носа, ринит, наличие мокроты в зева и его гиперемия, головную боль, слабость, ночной храп, осиплость голоса, увеличение регионарных лимфоузлов, боли в животе, жидкий стул), их динамику на фоне лечения и осложнения.

В рамках оценки безопасности терапии анализировалась частота возникновения нежелательных реакций (НР) и нежелательных явлений (НЯ) в период наблюдения.

Согласно протоколу, наблюдение осуществлялось лечащим педиатром с первого дня обращения и далее до 30-го дня периода наблюдения. Осмотр детей проводился дважды: при первом и втором визитах к врачу (1-3-й и 5-8-й дни болезни соответственно). Через 30 дней после окончания лечения осуществлялся удаленный визит для оценки исхода заболевания, развития НЯ, наличия осложнений, повторного возникновения ОРВИ.

Все обследования выполнялись в соответствии с клинической рутинной практикой и по решению лечащего врача. С помощью мультиплексной ПЦР была проведена оценка качественного и количественного состава возбудителей ОРВИ. ПЦР проводилась только пациентам московской поликлиники № 1 ПАО «Газпром» в ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России. Мазки из ротоглотки у 148 детей (ОКДЦ ПАО «Газпром») брали дважды: в 1-3-й и 5-8-й дни болезни.

ПЦР-диагностика осуществлялась с помощью лицензионных тест-систем с выделением нуклеиновых кислот (НК) вирусов. Суммарные НК выделяли с использованием набора «ПРОБА-НК» («ДНК-Технология», Москва). Обратную транскрипцию (ОТ) проводили с набором «Реверта Л» (АмплиСенс) с последующей ПЦР с гибридационно-флуоресцентной

детекцией в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ) на амплификаторе ДТ-lite («ДНК-технология», Москва) с использованием наборов «АмплиСенс ОРВИ скрин-FL» (для определения РНК риновирусов, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа, сезонных коронавирусов, ДНК аденовирусов и бокавируса), «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL» (для выявления вирусов гриппа А и В), ЦНИИ эпидемиологии, Москва. По результатам данного метода мультиплексной ПЦР, который имеет ряд преимуществ перед другими, осуществляется количественный анализ нескольких типов вирусов в одной пробирке:

IvA и IAB — гриппа А (H1N1), А (H3N2) и гриппа В;

hRS — РС-вируса;

hMpv — метапневмовируса;

hCov — сезонных коронавирусов (*hCov229E*, *hCovOC-43*, *hCovNL-63*);

SARS-Cov-2 — возбудителя НКИ;

hRv — риновируса;

hAdv — аденовируса (2-й и 5-й типы);

hBov — бокавируса;

hPiv — вируса парагриппа (1-й и 4-й тип).

Количество НК вирусов в динамике лечения оценивалось по их наличию или отсутствию.

Все документы исследования были одобрены локальными этическими комитетами участвующих лечебных учреждений.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ результатов проводился с использованием сводной электронной таблицы Google Spreadsheet последней версии, доступной онлайн. Также для расчета статистических показателей использовался онлайн-инструмент MedCalc (<https://www.medcalc.org/>). Для расчета р-значений точным тестом Фишера использовался онлайн-калькулятор «GraphPad» (<https://clck.ru/3CmKPh>), а для расчета доверительных интервалов — онлайн-калькулятор (<https://clck.ru/3CmKiL>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование были включены 534 ребенка, из них 286 (53,6%) — мальчики. Наибольшее число детей (29,4%, $n = 157$) были в возрасте 6-9 лет. Чаще дети обращались в поликлинику в ноябре 2023 г. (37,4%, $n = 190$). У большинства основными диагнозами были ОРВИ или острая респираторная инфекция (ОРИ) (64,2%, $n = 343$) либо ринофарингит (29,7%, $n = 158$). У 78 детей имелись сопутствующие заболевания: преобладала хроническая патология ЛОР-органов — гипертрофия миндалин и аденоидов 2-3-й степени (33,4%, $n = 26$) и аллергическая патология 40 (51,3%). В группу 1 (Ка + СТ) вошли 299 пациентов, во вторую (СТ) — 235. В зависимости от течения заболевания (ТЗ) и проводимой терапии пациенты были разделены на 4 подгруппы: подгруппа 1 (Кагоцел®, легкое ТЗ), $n = 231$; подгруппа 2 (Кагоцел®, среднее ТЗ), $n = 68$; подгруппа 3 (СТ, легкое ТЗ), $n = 166$; подгруппа 4 (СТ, среднее ТЗ), $n = 69$. Основные демографические и базовые характеристики детей представлены в (табл. 1)

Методом ПЦР было проведено вирусологическое исследование биоматериала от 148 детей (Москва) в анализируемых группах (табл. 2). Всего было получено 175 положительных результатов ПЦР. По данным анализа преобладали вирусы парагриппа (27%, $n = 54$), коронавирусы (16%, $n = 32$), вирус гриппа А (13,5%, $n = 27$), риновирусы (11,5%, $n = 23$). Среди коронавирусов половина из 32 относилась к возбудителю НКИ SARS-CoV-2, а вторая половина — к сезонным.

Остальные вирусы (адено-, РС-вирус, бока- и метапневмовирусы) выделялись в меньшем количестве. Грипп В не был выделен ни у одного ребенка.

В настоящей работе целесообразно было определить основные, часто возникающие клинические симптомы в эпидемическом периоде у большого контингента детей (534 ребенка). При осмотре больного в ИК лечащий врач отмечал основные клинические симптомы: температуру тела, кашель, хрипы в легких, наличие мокроты в зеве, головную боль, слабость и недомогание, заложенность носа, ринит, ночной храп, гиперемия зева, боли в животе, жидкий стул, рвоту. Кроме

того, некоторые врачи отмечали наличие других симптомов, не указанных в индивидуальных картах пациентов, таких как увеличение лимфоузлов, ларингит, осиплость голоса, конъюнктивит, боль в ухе. Данные симптомы были занесены в ИК и рассматривались наряду с запланированными. Однако при математическом анализе некоторые клинические симптомы не могли быть учтены, так как были малочисленны для того, чтобы построить графики и показать статистическую значимость. Несмотря на то, что врачи отмечали наличие некоторых симптомов на 9-10-й и последующие дни болезни, учитывались только симптомы по 8-й день болезни. В табл. 3 представлены основные клинические симптомы у всех 534 детей в период эпидемии ОРВИ 2023-2024 гг.

ОРВИ в эпидемическом сезоне 2023-2024 гг. проявлялись следующими основными клиническими симптомами: гипертермией (88,5%); катаральными симптомами – гиперемией ротоглотки (91%), заложенностью носа (79,6%), ринитом (73,9%). Кашель наблюдался у 56,5% детей. Такие симптомы, как слабость и головная боль, в этом году проявлялись у большого числа детей (80,5% и 67,0% соответственно), что, возможно, связано с теми вирусами, которые обнаруживались у большинства больных, – коронавирус, грипп А, парагрипп, риновирусы. Следует обратить внимание на наличие такого симптома, как ночной храп, который является довольно серьезным признаком и может привести к затруднению дыхания и его остановке в ночное время. Возможно, это связано с тем, что при анализе анамнестических данных (в главе «Материалы и методы») мы выявили увеличение контингента детей с аллергическим анамнезом (51,3%) и хроническими заболеваниями ЛОР-органов (гипертрофия аденоидной ткани и миндалин) – 33,4%, которые появились в постковидном периоде.

На рис. 1 произведено сравнение четырех выделенных групп пациентов (КА + СТ и СТ, легкая и среднетяжелая форма). Каждый график являет собой сравнительное кусочно-линейное представление долей пациентов в четырех сопоставляемых группах от общего числа пациентов в этих группах, имевших соответствующий симптом в течение всех дней заболевания, при этом осуществлено нормирование до 100% для максимального числа таких пациентов в какой-либо день.

Таблица 1. Демографические и базовые характеристики включенных субъектов (n = 534) [таблица составлена авторами] / Demographic and baseline characteristics of included subjects (n = 534) [table compiled by the authors]

Показатель	Число детей, n	Доля от общей популяции, %
Возраст в годах, n = 534		
3-6	145	27,1
6-9	157	29,4
9-12	102	19,2
12-15	70	13,1
15-18	60	11,2
Пол (n = 534)		
Месяц обращения в поликлинику (октябрь 2023 – март 2024 г.), n = 508*		
Октябрь 2023 г.	109	21,5
Ноябрь 2023 г.	190	37,4
Декабрь 2023 г.	104	20,5
Январь 2024 г.	58	11,4
Февраль 2024 г.	31	6,1
Март 2024 г.	16	3,15
Основные клинические диагнозы, n = 534		
ОРИ/ОРВИ	343	64,2
Острый ринофарингит	158	29,7
Острый ларингит	7	1,3
Острый трахеит	15	2,8
Острый бронхит	11	2,0
Сопутствующие клинические диагнозы, n = 78**		
Гипертрофия аденоидов 2-3 степени	21	27,0
Гипертрофия миндалин	5	6,4
Поллиноз	12	15,4
Аллергический ринит	24	30,7
Атопический дерматит	4	5,1
Герпесвирусные инфекции	7	9,0
Вегетососудистая дистония	5	6,4
Первичная кластеризация пациентов, n = 534		
Группа 1 (Кагоцел®, легкое ТЗ)	231	43,3
Группа 2 (Кагоцел®, среднее ТЗ)	68	12,7
Группа 3 (СТ, легкое ТЗ)	166	31,1
Группа 4 (СТ, среднее ТЗ)	69	12,9

Примечания. * У 26 детей отсутствуют данные о дате включения в исследования, ** всего у 78 детей зарегистрированы сопутствующие диагнозы.

Таблица 2. Выделенные НК вирусы (по результатам мультиплексной ПЦР-диагностики) у 148 больных ОРВИ (2023-2024 гг.) [таблица составлена авторами] / Virus NAs isolated (by multiplex PCR diagnosis) in 148 patients with acute respiratory viral infections (2023-2024) [table compiled by the authors]

Вирусы	Количество (n, %)
hCov	32 (16)
hMpv	5 (2,5)
hBov	11 (5,5)
IvA	27 (13,5)
hAdv	19 (9,5)
hPiv	54 (27)
hRv	23 (11,5)
hRS	4 (2,0)
ВСЕГО (+) результатов	175 (87,5)
Отрицательный результат	25 (12,5)
Итого: количество исследований	200 (100)

Как видно из приведенных графиков, лечение препаратом Кагоцел® способствует сокращению продолжительности клинических симптомов, уменьшению воспалительных процессов у детей с легкой и среднетяжелой формой заболевания (снижение температуры тела, гиперемии ротоглотки, кашля, слабости, головной боли, ночного храпа).

Стандартная терапия также улучшает состояние больных, но при среднетяжелой форме ОРВИ во второй группе детей продолжительность клинических симптомов значительно превышала исследуемый период (8 дней). Это обстоятельство отражено на рис. 2. Продолжительность заболевания при легких и особенно среднетяжелых формах (во второй группе – без Кагоцела®) у некоторых больных превысила 8-10 дней.

В рамках исследования оценивалась частота развития осложнений и повторных заболеваний в течение последующих 30 дней после начала лечения, а также причин назначения антибактериальных препаратов. У 59 детей отмечены осложнения в виде аденоидита (45,8%, $n = 27/59$), бронхита (18,6%, $n = 11/59$), отита (16,9%, $n = 10/59$), синусита (10,2%, $n = 6/59$), гайморита (3,3%, $n = 2/59$), тонзиллита (1,7%, $n = 1/59$), стоматита (1,7%, $n = 1/59$).

Количество осложнений в группах легкой и средней тяжести ТЗ у пациентов, получавших Кагоцел®, составило 1,7% ($n = 1/59$) и 30,5% ($n = 18/59$) соответственно. В то время как в тех же группах у пациентов, получавших только стандартную терапию, эти значения составили 15,3% ($n = 9/59$) и 52,5% ($n = 31/59$) соответственно. Таким образом, терапия снизила частоту осложнений при средней ТЗ в 1,7 раз, а при легкой – в 9 раз ($p < 0,0001$).

Антибиотики в связи с развитием бактериальных осложнений были назначены 36 детям, что составило 6,7% от 534 больных. Детям, получавшим Кагоцел®, антибиотики назначались в 2,9 раза реже по сравнению со стандартной терапией (3,7% и 10,6% соответственно). Таким образом, при-

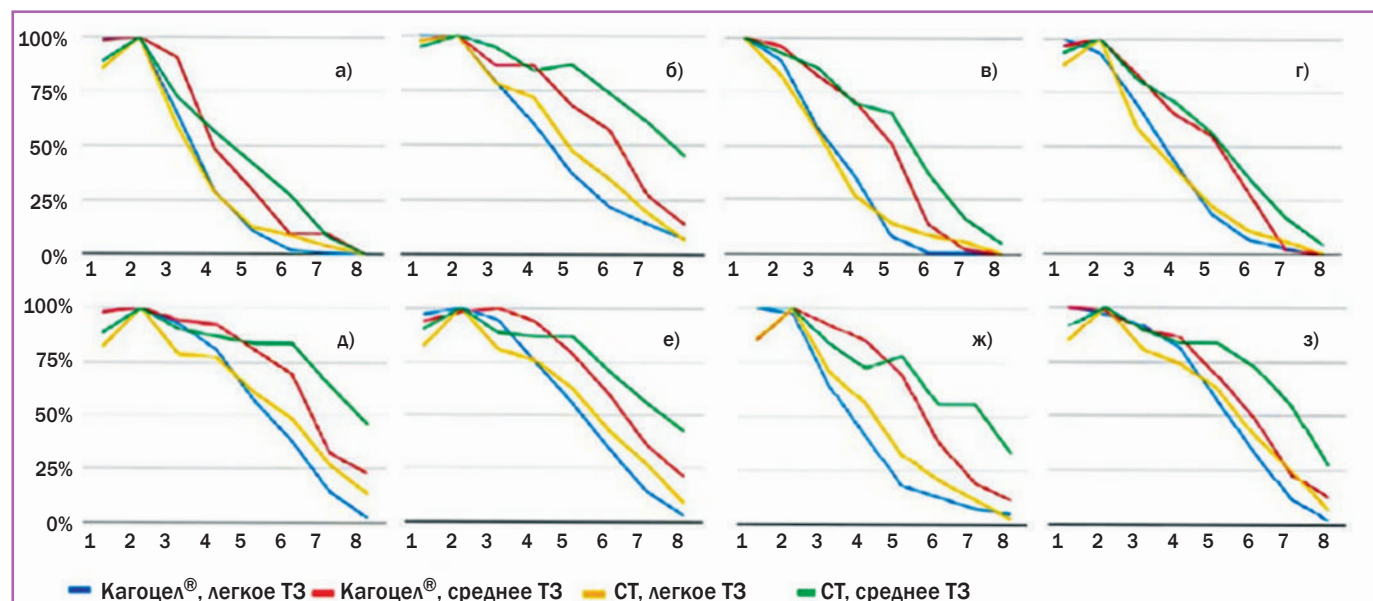
Таблица 3. Основные клинические симптомы у 534 детей с ОРВИ в эпидпериод 2023-2024 гг. [таблица составлена авторами] / Main clinical symptoms in 534 children with acute respiratory infections during the epidemic period 2023-2024 [table compiled by the authors]

Клинические симптомы	Число детей, n	Доля от общей популяции, %
Повышение температуры	472	88,5%
Кашель	302	56,5%
Заложенность носа	425	79,6%
Ринит	395	73,9%
Наличие мокроты	102	19,1%
Головная боль	358	67,0%
Слабость	430	80,5%
Гиперемия ротоглотки	486	91,0%
Ночной храп	175	32,7%

менение указанного препарата позволило добиться практически втрое меньшей частоты назначения антибиотиков.

В течение 30 дней наблюдения повторное ОРВИ возникло у 17,4% ($n = 93/534$) детей. В группе детей, получавших Кагоцел®, частота повторной ОРВИ составила 11,4% ($n = 34/299$), в группе стандартной терапии – 25,1% ($n = 59/235$), то есть в 2 раза реже.

Исходя из данных проведенной ПЦР-диагностики в динамике у 148 детей, получавших Кагоцел® ($n = 76$) с ранее выявленным положительным результатом ПЦР, у 73,6% ($n = 56/76$) удалось добиться элиминации вируса ($p < 0,0001$) на 5-8-й день. Этот же показатель для группы детей, которые не получали препарат ($n = 76$), составил 40,8% ($n = 31/76$). Это свидетельствует о том, что терапия препаратом Кагоцел®



Примечание: а) температура тела, б) кашель, в) головная боль, г) слабость, д) заложенность носа, е) ринит, ж) ночной храп, з) гиперемия глотки. Ось абсцисс — дни заболевания, ось ординат — доля пациентов

Рис. 1. Динамика регресса основных симптомов ОРВИ у детей в течение 8 дней ($n = 534$) [предоставлено авторами] / Dynamics of regression of the main symptoms of ARVI in children during 8 days ($n = 534$) [provided by the authors]

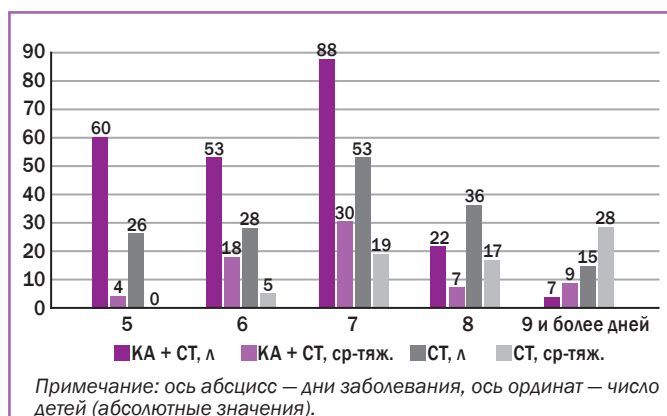


Рис. 2. Продолжительность заболевания у детей анализируемых групп [предоставлено авторами] / Duration of the disease in children of the analyzed groups [provided by the authors]

в дополнение к стандартному лечению была практически вдвое (1,8 раза) эффективнее по показателю элиминации вирусов (в том числе смешанных форм и коронавируса) в исследуемые сроки, чем стандартная терапия без применения противовирусного средства.

Терапия препаратом Кагоцел® также продемонстрировала хороший профиль безопасности — за время наблюдения не было зарегистрировано ни одного НЯ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбору противовирусных препаратов в период эпидемического подъема ОРВИ всегда уделялось особое внимание врачами разных специальностей, в особенности в постковидном периоде. В настоящее время произошли значительные изменения в циркуляции вирусов респираторной группы: вновь появились вирусы гриппа, увеличилось количество сезонных коронавирусов, в летний период в 2022-2023 гг. активно циркулировали вирусы парагриппа, риновирусы и др. [2]. Известно, что во время пандемии НКИ не циркулировали вирусы гриппа, многие респираторные инфекции протекали в сочетанной форме. Противовирусных препаратов, применяемых при ОРВИ, существует довольно много. Однако в этом ряду индукторам интерферона отводится особое место, поскольку были ранее проведены многоцентровые исследования [9].

На сегодняшний день в постковидном периоде было целесообразно оценить эффективность лечения ОРВИ в динамике препаратом Кагоцел® у детей 3-18 лет в сравнении с группой больных, получавших лишь стандартную терапию. В ходе настоящего исследования в период эпидемического подъема ОРВИ (с октября 2023-го по март 2024 г.) наблюдение проводилось за 534 детьми, у которых оценивали тяжесть, выраженность и динамику клинических симптомов, а также безопасность препарата, развитие осложнений и НЯ. Для этого больные были поделены на две группы: первая (КА + СТ), пациенты которой получали Кагоцел® + стандартную терапию, — 299 человек и вторая группа (СТ) — 235 человек.

Кроме клинического наблюдения, у 148 детей проводилась оценка эффективности лечения на основе мультиплексной ПЦР-диагностики (до и после лечения) в двух группах больных. Наблюдение за детьми осуществлялось дважды: в 1-3-й

и 5-8-й дни болезни. Через 30 дней после лечения осуществлялся телефонный звонок: оценивали исход заболевания, развитие НЯ, наличие возможных осложнений, повторные ОРВИ.

По результатам проведенного исследования у большинства детей основным диагнозом была ОРВИ/ОРИ (64,2%) или ринофарингит (29,7%), а из сопутствующих заболеваний у 78 детей преобладала хроническая ЛОР-патология — гипертрофия миндалин и аденоидов 2-3 степени (33,4%). Увеличение числа пациентов с аллергическим анамнезом, а именно 40 (51,3%) детей с поллинозом, атопическим ринитом, атопическим дерматитом, возможно, обусловлено общей тенденцией увеличения данной когорты больных после пандемии НКИ, а также циркулирующими в настоящее время вирусами парагриппа (27%), коронавирусами (16%), вирусами гриппа А (13,5%), риновирусами (11,5%) с их сочетанным течением и, возможно, формированием сенсibilизации.

В целом в эпидемическом сезоне 2023-2024 гг. ОРВИ проявлялась следующими клиническими симптомами: гипертермией (88,5%), гиперемией ротоглотки (91%), заложенностью носа (79,6%), ринитом (73,9%). Кашель наблюдался не у всех детей, а лишь у 56,5%. В этом году следует обратить внимание на увеличение таких симптомов, как слабость (80,5%) и головная боль (67,0%), которые проявлялись даже у детей раннего возраста, а также храп по ночам (32,7%), что может объясняться особенностями преобладающих вирусов, которые обнаруживались у большинства больных (коронавирус, грипп А, парагрипп, риновирусы), а также контингентом детей с хронической и аллергической патологией носоглотки.

Дополнительная терапия препаратом Кагоцел® в рамках настоящего исследования продемонстрировала преимущества в сравнении с применением только стандартной терапии ОРВИ у детей от 3 до 18 лет в период сезонного подъема респираторных заболеваний 2023-2024 гг. по всем проанализированным показателям. В ходе исследования было установлено, что такая терапия способствует сокращению продолжительности клинических симптомов, уменьшению воспалительных процессов у детей с легкой и среднетяжелой формой заболевания (снижение температуры тела, гиперемии ротоглотки, кашля, слабости, головной боли, ночного храпа). Улучшение состояния происходило также у детей, получающих стандартную терапию (вторая группа сравнения), однако при среднетяжелой форме ОРВИ продолжительность клинических симптомов значительно превышала исследуемый период (8-10 дней и более).

Статистически значимые результаты ($p < 0,0001$) были получены в отношении частоты осложнений после перенесенного ОРВИ: возникновение осложнений при дополнительной терапии препаратом Кагоцел® было снижено в 9 и 1,7 раза для легкой и среднетяжелой форм ТЗ соответственно. Антибактериальная терапия осложнений на фоне дополнительного лечения указанным препаратом потребовалась практически втрое меньшему числу детей, а повторная ОРВИ в течение 30-дневного периода наблюдения возникала вдвое реже.

Частота осложнений, повторной ОРВИ и назначения антибактериальной терапии тесно связаны между собой. Следует отметить, что снижение частоты применения антибиотиков особенно важно для предотвращения возникновения таких НР, как, например, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, гиперчувствительность, усугубление инфекционного процесса в ответ на неэффективную терапию [14]. Необходимо подчеркнуть потенциальную возможность

повышения безопасности проводимой терапии за счет снижения потребности в назначении антибиотиков при применении препарата Кагоцел®.

Настоящая работа подтверждает выводы более ранних клинических исследований с участием детей [15-17]: терапия препаратом Кагоцел® демонстрирует высокий профиль безопасности, поскольку на фоне лечения этим индуктором интерферона не выявлено ни одного НЯ.

Эффективность дополнительной терапии препаратом была также подтверждена лабораторными тестами. Проведенная ПЦР-диагностика свидетельствует о том, что комплексная терапия с применением препарата была практически вдвое более эффективной по показателю элиминации вирусов, чем стандартное лечение.

Таким образом, по результатам проведенного многоцентрового исследования можно сделать вывод о том, что Кагоцел® является эффективным и безопасным противовирусным препаратом, который значительно и достоверно сокращает клиническую симптоматику, уменьшает риск развития бактериальных осложнений и частоту назначений антибактериальных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Дополнительная терапия ОРВИ у детей препаратом Кагоцел® на фоне проведения стандартного лечения позволяет сократить продолжительность патологии в целом и основных симптомов заболевания в частности.

2. Комплексное лечение ОРВИ с применением препарата снижает частоту возникновения осложнений и повторного заболевания ОРВИ в 30-дневный срок после начала лечения.

3. Использование препарата способствует снижению необходимости назначения антибиотиков, что в целом повышает безопасность проводимой терапии.

4. Эффективность дополнительной терапии препаратом на фоне стандартной терапии подтверждена лабораторными тестами — отмечена вдвое большая эффективность по показателю элиминации вирусов, в том числе смешанных и коронавирусных форм, на 5-8-й день после начала терапии.

5. Терапия препаратом Кагоцел® не привела к возникновению ни одного НЯ у 534 включенных в исследование детей даже самой младшей возрастной группы (от трех лет). ЛВ

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. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. 2024.
Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. On the state of sanitary-epidemiologic well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State report. 2024. (In Russ.)
2. Савенкова М. С. и др. Оценка эффективности пробиотиков у детей в комплексной терапии острых респираторных инфекций с желудочно-кишечными расстройствами в амбулаторных условиях. Лечащий врач. 2023; 9: 31-42.

3. Savenkova M. S., et al. Evaluation of probiotics efficacy in children in complex therapy of acute respiratory infections with gastrointestinal disorders in outpatient conditions. Lechashiy vrach. 2023; 9: 31-42. (In Russ.)
3. Мазанкова Л. Н., Горбунов С. Г., Самитова Э. Р. Значение интерферонотерапии при COVID-19 у детей. Детские инфекции. 2021; 20 (1): 34-38.
Mazankova L. N., Gorbunov S. G., Samitova E. R. The value of interferon therapy for COVID-19 in children. Detskie infektsii. 2021; 20 (1): 34-38. (In Russ.)
4. Малявин А. Г. и др. Терапия пациентов с COVID-19: результаты оценки эффективности и безопасности включения препарата Ингавирин® в схему рекомендованной стандартной терапии в реальной клинической практике. Терапия. 2021; Vol. 7, № 5 (47): 22-32.
Malyavin A. G., et al. Therapy of patients with COVID-19: results of efficacy and safety evaluation of Ingavirin® inclusion in the regimen of recommended standard therapy in real clinical practice. Terapiya. 2021; Vol. 7, № 5 (47): 22-32. (In Russ.)
5. Zhou Q., et al. Interferon-α2b Treatment for COVID-19. Front Immunol. 2020; 11: 1061.
6. Кареткина Г. Н. Грипп и другие острые респираторные инфекции: современные принципы и практика лечения. Медицинский совет. 2017; 5: 54-57.
Karetkina G. N. Influenza and other acute respiratory infections: modern principles and practice of treatment. Meditsinskiy Sovet. 2017; 5: 54-57. (In Russ.)
7. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 368 p.
Ershov F. I., Kiselev O. I. Interferons and their inducers (from molecules to drugs). Moscow: GEOTAR-Media, 2005. 368 p. (In Russ.)
8. НИИ гриппа СЗО РАМН. Изучение вирус-ингибирующей активности Кагоцела в комбинации с арбидолом в отношении вируса гриппа H1N1. Отчет о НИР. 2009.
Research Institute of Influenza NWO RAMS. Study of virus-inhibitory activity of Kagocel in combination with arbidol against H1N1 influenza virus. Research report. 2009. (In Russ.)
9. Фазылов В. Х. и др. Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с ОРВИ и гриппом (результаты международного когортного наблюдательного исследования FLU-EE): 11-12. Антибиотики и химиотерапия. 2016; 11-12 (61): 39-47.
Fazylov V. H., et al. Effect of antiviral therapy on the incidence of bacterial complications and prescription of antibacterial drugs for systemic use in patients with acute respiratory viral infections and influenza (results of the FLU-EE international observational cohort study): 11-12. Antibiotiki i himioterapiya 2016; 11-12 (61): 39-47. (In Russ.)
10. Савенкова М. С. и др. Анализ сравнительного лечения ОРВИ в эпидсезонах 2015-2016 г. на основе результатов мультиплексной ПЦР-диагностики в условиях амбулаторной практики. 2017; 1: 38-46.
Savenkova M. S., et al. Analysis of comparative treatment of acute respiratory viral infections in the 2015-2016 epidemics based on the results of multiplex PCR diagnostics in outpatient practice settings. 2017; 1: 38-46. (In Russ.)
11. ФГБУ «Детский НКЦ инфекционных болезней ФМБА». Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным гриппом.
FSBI "Children's SCC of Infectious Diseases of FMBA". Clinical recommendations (treatment protocol) of medical care for children with influenza. (In Russ.)
12. Союз педиатров России. Клинические рекомендации МЗ РФ «Острая респираторная вирусная инфекция у детей». 2021.
Union of Pediatricians of Russia. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Acute respiratory viral infection in children". 2021. (In Russ.)

13. Общая характеристика лекарственного препарата Кагоцел[®], РУ ЛП- N(002233)-(РГ-РУ) от 30.01.2024 г.
General characteristics of the medicinal product Kagocel[®], RU LP- N(002233)-(RG-RU) from 30.01.2024 (In Russ.)
14. Болдина Н. В. и др. Применения антибиотиков у детей, их нежелательные реакции. Курск, 2023. Р. 115-118.
Boldina N. V., et al. Applications of antibiotics in children, their adverse reactions. Kursk, 2023. P. 115-118. (In Russ.)
15. Вартамян Р. В., Сергеева Э. М., Чешик С. Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел[®] у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. Детские инфекции. 2011; 1 (10): 36-41.
Vartanyan R. V., Sergeeva E. M., Cheshik S. G. Evaluation of therapeutic efficacy of Kagocel[®] in infants and preschool children with acute respiratory viral infections. Detskie infektsii. 2011; 1 (10): 36-41. (In Russ.)
16. Харламова Ф. С., et al. Клиническая эффективность препарата Кагоцел[®] при гриппе и ОРВИ у детей с 2 до 6 лет. Детские инфекции. 2010; 4 (9): 34-41.
Kharlamova F. S., et al. Clinical efficacy of Kagocel[®] in influenza and acute respiratory viral infections in children from 2 to 6 years of age. Detskie infektsii. 2010; 4 (9): 34-41. (In Russ.)
17. Чернова Т. М., Субботина М. Д., Рубцова С. К. Эффективность препарата Кагоцел[®] при вирусных поражениях желудочно-кишечного тракта у детей. Медицинский совет. 2015; 1: 40-45.
Chernova T. M., Subbotina M. D., Rubtsova S. K. Effectiveness of the drug Kagocel[®] in viral lesions of the gastrointestinal tract in children. Medicinskiy sovet. 2015; 1: 40-45. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Савенкова Марина Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; главный внештатный инфекционист Троицкого и Новомосковского административного округов; mpsavenkov@mail.ru.

Савенков Михаил Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; mpsavenkov@mail.ru.

Абрамова Наталья Александровна, к.м.н., педиатр высшей категории, заведующая педиатрическим отделением, Поликлиника № 2 Медицинского частного учреждения «Отраслевой клинико-диагностический центр Публичного акционерного общества «Газпром»; Россия, 119192, Москва, Мичуринский проспект, 19, корп 5; abranata@medgaz.gazprom.ru

Красева Галина Николаевна, педиатр высшей категории, заведующая педиатрическим отделением № 3, Поликлиника № 2 Медицинского частного учреждения «Отраслевой клинико-диагностический центр Публичного акционерного общества «Газпром»; Россия, 119192, Москва, Мичуринский проспект, 19, корп 5; krasgaln@medgaz.gazprom.ru

Сенягина Наталья Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 603005, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1; инфекционист-гастроэнтеролог, Клиника «Александрия» (детское отделение); Россия, 603057, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 50, оф. 2; docinfekshion@mail.ru

Поздеева Ольга Сергеевна, к.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281; izhdetinf@mail.ru;

Иванова Наталья Леонидовна, участковый педиатр, Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской Республики «Городская поликлиника № 5 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», Россия, 426068, Ижевск, ул. Короткова, 7А; 170333@gmail.ru

Зинатова Ксения Рафаиловна, заведующая педиатрическим отделением, Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской Республики «Городская поликлиника № 5 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», Россия, 426068, Ижевск, ул. Короткова, 7А; kzinatova@mail.ru

Мигачева Наталья Бегиевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии Института профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 443099, Самара, Чапаевская ул., 89; nbmigacheva@gmail.com

Борисова Ольга Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекций, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 443099, Самара, Чапаевская ул., 89; olgaborisova74@mail.ru

Файзуллина Резеда Мансафовна, д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии и неонатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; fayzullina@yandex.ru

Валеева Жанна Александровна, к.м.н., заместитель главного врача по поликлинике, Государственное бюджетное учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Городская детская клиническая больница № 17»; Россия, 450065, Уфа, ул. Свободы, 29; valeevazh@mail.ru

Ветрова Елизавета Николаевна, научный сотрудник лаборатории иммунологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18; immunol.lab@mail.ru

Латышев Олег Евгеньевич, к.б.н., заведующий лабораторией иммунологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр

эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18; oleglat80@mail.ru

Душкин Роман Викторович, аналитик, генеральный директор, Общество с ограниченной ответственностью «А-Я эксперт», Россия, 129110, Москва, ул. Гиляровского, 48, оф. 100; drv@aia.expert

Чаликова Елена Константиновна, аналитик, Общество с ограниченной ответственностью «А-Я эксперт», Россия, 129110, Москва, ул. Гиляровского, 48, оф. 100; cek@aia.expert

Душкин Кирилл Романович, аналитик, Общество с ограниченной ответственностью «А-Я эксперт», Россия, 129110, Москва, ул. Гиляровского, 48, оф. 100; dkr@aia.expert

Information about the authors:

Marina S. Savenkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Functional Diagnostics of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Chief freelance infectious disease specialist of the Troitsk and Novomoskovsk administrative districts; mpsavenkov@mail.ru

Mikhail P. Savenkov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Functional Diagnostics of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; mpsavenkov@mail.ru

Natalya A. Abramova, Cand. of Sci. (Med.), pediatrician of the highest category, Head of the Pediatric Department, Polyclinic No. 2 of the Private Medical Institution Branch Clinical and Diagnostic Center of Gazprom Public Joint Stock Company; 19, building 5 Michurinsky Prospekt, Moscow, 119192, Russia; abranata@medgaz.gazprom.ru

Galina N. Kraseva, pediatrician of the highest category, Head of the Pediatric Department No. 3, Polyclinic No. 2 of the Private Medical Institution Branch Clinical and Diagnostic Center of Gazprom Public Joint Stock Company; 19, building 5 Michurinsky Prospekt, Moscow, 119192, Russia; krasgaln@medgaz.gazprom.ru

Natalya E. Senyagina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Infectious Diseases Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volga Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; infectious diseases gastroenterologist, Clinic "Alexandriya" (children's department); 50, office 2 Gagarin ave., Nizhny Novgorod, 603057, Russia; docinfekshion@mail.ru

Olga S. Pozdeeva, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Infections, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; 281 Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russia; izhdetinf@mail.ru

Natalya L. Ivanova, district pediatrician, Budgetary Healthcare Institution of the Udmurt Republic City Polyclinic No. 5 of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, 7A Korotkova str., Izhevsk, 426068, Russia; 170333@gmail.ru

Kseniya R. Zinatova, Head of Pediatric Department, Budgetary Healthcare Institution of the Udmurt Republic City Polyclinic No. 5 of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, 7A Korotkova str., Izhevsk, 426068, Russia; kzinatova@mail.ru

Natalia B. Migacheva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics at the Institute of Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; nbmigacheva@gmail.com

Olga V. Borisova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Infections, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; olgaborisova74@mail.ru

Rezeda M. Fayzullina, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Department of Pediatrics and Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Lenina str., Ufa, 450008, Russia; fayzullina@yandex.ru

Zhanna A. Valeeva, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Polyclinic, State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan City Children's Clinical Hospital No. 17; 29 Svobody str., Ufa, 450065, Russia; valeevazh@mail.ru

Elizaveta N. Vetrova, Researcher of the Laboratory of Immunology, Federal State Budgetary Institution National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; immunol.lab@mail.ru

Oleg E. Latyshev, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Immunology, Federal State Budgetary Institution National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; oleglat80@mail.ru

Roman V. Dushkin, Analyst, CEO, A-Ya expert Limited Liability Company, 48 office 100 Gilyarovskogo str., Moscow, 129110, Russia; drv@aia.expert

Elena K. Chalikova, Analyst, A-Ya expert Limited Liability Company, 48 office 100 Gilyarovskogo str., Moscow, 129110, Russia; cek@aia.expert

Kirill R. Dushkin, Analyst, A-Ya expert Limited Liability Company, 48 office 100 Gilyarovskogo str., Moscow, 129110, Russia; dkr@aia.expert

Поступила/Received 03.11.2024

Поступила после рецензирования/Revised 27.11.2024

Принята в печать/Accepted 29.11.2024

Клинический случай тромбоцитопенической пурпуры у ребенка 13 лет

А. Ю. Бабко¹ ✉

О. Б. Гордеева²

А. В. Доброток³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, alex_babko.doc@mail.com, <https://orcid.org/0009-0005-6544-7385>

² Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, obr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

³ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия, dobrotokav@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>

Резюме

Введение. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура является иммуноопосредованным заболеванием, развивающимся вследствие нарушений иммунной толерантности к тромбоцитарным антигенам и формирования антител к ним с последующим снижением уровня тромбоцитов в единице объема крови, что может приводить к возникновению геморрагического синдрома. В основе патологического процесса при иммунной тромбоцитопенической пурпуре лежит срыв иммунологической толерантности к собственному антигену. Тромбоцитопеническая пурпура наблюдается в различных возрастных группах, у детей она обычно развивается после перенесенного инфекционного заболевания (грипп, корь, краснуха, ветряная оспа, ВИЧ-инфекция и др.), вакцинации, персистенции вирусов Эпштейна — Барр, цитомегаловируса, парвовируса В19. Некоторые лекарственные препараты также могут вызывать иммунную тромбоцитопеническую пурпуру: антибиотики, налидиксовая кислота, триметоприм, парацетамол, салициловая кислота, различные нестероидные противовоспалительные средства, гепарин и др.

Цель работы. Целью публикации данного клинического случая является ознакомление врачебного сообщества с развитием пурпуры у детей после перенесенных вирусных инфекций (из семейства *Herpesviridae*), а также, что особенно актуально, на фоне недавней эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Повышение осведомленности о возможном развитии тромбоцитопенических состояний у детей позволит тщательнее подходить к вопросам диагностики и лечения, а также определить вектор наблюдения таких пациентов после перенесенных заболеваний с целью профилактики развития жизнеугрожающих кровотечений при прогрессировании тромбоцитопении.

Материалы и методы. Мальчик 13 лет перенес иммунную тромбоцитопеническую пурпуру. Используются данные клинического осмотра, результаты клинико-инструментальных исследований. Подробно представлена информация об анамнезе жизни и заболевания.

Результаты. Описанный случай иммунной тромбоцитопенической пурпуры, вероятно, был связан с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, а также инфицированием вирусом Эпштейна — Барр. Представленные данные коррелируют с зарубежными и отечественными публикациями, что подтверждает важность своевременной диагностики и лечения вирусных инфекций, которые могут служить причиной развития гематологических нарушений в детском возрасте.

Заключение. Учитывая вариабельность и множество триггерных агентов иммунной тромбоцитопенической пурпуры, следует повышать осведомленность медицинского сообщества о ее возможных причинах. Своевременная диагностика, комплексный подход и терапия являются надежными помощниками в практике врача, способствующими достижению стойкой ремиссии и позволяющими избежать рецидивов заболевания.

Ключевые слова: тромбоцитопеническая пурпура, тромбоциты, вирусная инфекция, геморрагический синдром, петехии, дети, агрегация тромбоцитов

Для цитирования: Бабко А. Ю., Гордеева О. Б., Доброток А. В. Клинический случай тромбоцитопенической пурпуры у ребенка 13 лет. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 76–80. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.011>

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

A clinical case of thrombocytopenic purpura in a 13-year-old child

Alexander Yu. Babko¹ ✉

Olga B. Gordeeva²

Albina V. Dobrotok³

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, alex_babko.doc@mail.com, <https://orcid.org/0009-0005-6544-7385>

² Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky, Moscow, Russia, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, obr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

³ Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky, Moscow, Russia, dobrotokav@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>

Abstract

Background. Immune thrombocytopenic purpura is an immune-mediated disease that develops as a result of impaired immune tolerance to platelet antigens and the formation of antibodies to them, followed by a decrease in platelet levels per unit volume of blood, which can lead to the development of hemorrhagic syndrome. The pathological process in immune thrombocytopenic purpura is based on the breakdown of immunological tolerance to its own antigen. Thrombocytopenic purpura is observed in various age groups. In children, the development of immune thrombocytopenic purpura observed after an infectious disease (influenza, measles, rubella, chickenpox, HIV, etc.), vaccination, and the persistence of viruses (Epstein – Barr, cytomegalovirus, parvovirus B19). Some medications can also cause diabetes: antibiotics, nalidixic acid, trimethoprim, paracetamol, salicylic acid, various nonsteroidal anti-inflammatory drugs, heparin, etc. **Objective.** The purpose of the publication of this clinical case is to familiarize the medical community with the development of purpura in children after viral infections (from the *Herpesviridae*), as well as, most importantly, against the background of the recent epidemic of a new type of coronavirus infection (COVID-19). Raising awareness about the possible development of thrombocytopenic conditions in children will allow a more thorough approach to diagnosis and treatment, as well as determine the vector of observation of such patients after diseases in order to prevent the development of life-threatening bleeding with the progression of thrombocytopenia.

Materials and methods. The patient (aged 13) suffered from immune thrombocytopenic purpura: Data from a clinical examination, the results of clinical and instrumental studies were used. Information about the history of life and disease is presented in detail.

Results. The described case of immune thrombocytopenic purpura was probably associated with a new type of coronavirus infection, as well as infection with Epstein – Barr virus. The data presented in the observation correlate with foreign and domestic publications, which emphasizes the importance of timely diagnosis and treatment of viral infections that can cause the development of hematological disorders in childhood.

Conclusion. Given the variability and large number of trigger agents for immune thrombocytopenic purpura, it is necessary to raise awareness of the medical community about the possible causes of immune thrombocytopenic purpura. Timely diagnosis, an integrated approach and therapy are reliable assistants in the practice of a doctor, contributing to achieving stable remission and avoiding relapses of the disease.

Keywords: thrombocytopenic purpura, platelets, virus infection, hemorrhagic syndrome, petechiae, children, aggregation of platelets

For citation: Babko A. Yu., Gordeeva O. B., Dobrotok A. V. A clinical case of thrombocytopenic purpura in a 13-year-old child. *Lechaschi Vrach*. 2024; 12 (27): 76-80. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.011>

Conflict of interests. Not declared.

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является иммуноопосредованным заболеванием. При этом дисфункция иммунной системы обусловлена нарушением иммунной толерантности к собственным антигенам и связана с образованием антител против гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов и мегакариоцитов (GPIIb/IIIa, реже – GP Ib/IX, GP Ia/IIa и GPVI).

Этиология данного заболевания окончательно не установлена, однако в доступных публикациях имеются данные о его связи с перенесенными вирусными инфекциями (вирусы Эпштейна – Барр, краснухи, ветряной оспы, гриппа, SARS-CoV-2, гепатитов А, В и С, цитомегаловирус – ЦМВ, ВИЧ), вакцинацией живыми аттенуированными вакцинами, приемом некоторых лекарственных препаратов – антибиотиков (бета-лактамы, рифампицин), нестероидных противовоспалительных препаратов, диуретиков, антигипертензивных средств, ингибиторов агрегации тромбоцитов (эпифибатид, абциксимаб) и иными причинами. Клинически ИТП характеризуется появлением геморрагической сыпи на коже

и слизистых в виде петехий и экхимозов, а также развитием кровотечений при критическом снижении уровня тромбоцитов [1-4]. Представлен случай иммунной тромбоцитопенической пурпуры, возникшей после нескольких эпизодов вирусных инфекций у ребенка.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент О., 13 лет, родился от второй беременности, протекавшей без патологии, вторых срочных родов на 39-й неделе путем кесарева сечения в связи с тазовым предлежанием плода. Длина тела при рождении – 51 см, масса – 3370 г, окружность головы и груди – 36 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Профилактического введения витамина К в роддоме не проводилось из-за отказа матери.

Хронические заболевания: миопия. Перенесенные заболевания – острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа (в 2 года), травмы – закрытый перелом левого лучезапястного сустава (2019), операции – аденоидэктомия (2014). Каких-либо лекарств на постоянной основе не получает, аллер-



Рис. 1. Элементы геморрагической сыпи [предоставлено авторами] / The elements of hemorrhagic rash [provided by the authors]

гических реакций на пищевые продукты и лекарства родители не отмечали. Вакцинирован согласно национальному календарю профилактических прививок, осложнений не наблюдалось.

Наследственность отягощена по синдрому кровоточивости: у мамы и старшей сестры пациента зафиксированы десневые кровотечения, периодически возникающие при чистке зубов, а также легко появляющиеся синяки, обильные менструации (до 7 дней). Ранее в анамнезе у пациента отмечались редкие носовые кровотечения в возрасте 4-5 лет.

Дебют заболевания характеризовался появлением 16.01.2024 г. мелкоточечных геморрагических высыпаний на спине и нижних конечностях. Через сутки сыпь распространилась на туловище и верхние конечности, других симптомов не отмечалось. Элементы геморрагической сыпи представлены на рис. 1.

Из анамнеза известно, что примерно 3,5 недели назад пациент перенес респираторную инфекцию с фебрильной лихорадкой в течение 5 дней и фарингитом. Не обследовался. В течение последней недели отмечались легкие катаральные проявления.

Мальчик в сопровождении родителей обратился в поликлинику по месту жительства, осмотрен педиатром с предположительным диагнозом «геморрагический васкулит?», рекомендована госпитализация в детский стационар. При поступлении имелись клинические проявления геморрагического синдрома: петехиальная сыпь и экхимозы до 5 см в диаметре на спине, груди, животе, конечностях, высыпания на мягком нёбе, проявления катарального синдрома – гиперемия нёбных дужек и задней стенки глотки, затруднение носового дыхания. При пальпации живота выявлена спленомегалия (+1,5 см). В клиническом анализе крови обнаружена тромбоцитопения до $8,0 \times 10^9/\text{л}$ (референсные значения – $150-400 \times 10^9/\text{л}$).

Во время госпитализации проведена этиологическая диагностика: тестирование с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на респираторные вирусы (*Coronavirus HKI-1 PC 43*, *Parainfluenza virus 3*, *Parainfluenza virus 4*, *Influenza virus A и B*, *Adenovirus*, *Parainfluenza virus 1*, *Respiratory Syncytial virus*, *Bocavirus*, *Parainfluenza virus 2*, *Rhinovirus*, *Metapneumovirus*) – результаты отрицательные. Методом ПЦР (мазок из зева, качественный метод) обнаружена ДНК вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ). Результаты серологической диагностики представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты серологической диагностики [таблица составлена авторами] / The results of the serologic tests [table compiled by the authors]

Показатели сыворотки крови	Значения (коэффициент позитивности)	Референсные интервалы (РИ)
IgG к <i>Coronavirus</i> (SARS-CoV-2)	1440,91 BAU/ml	Отр. < 0,9 Пол. > 1,1
IgM к <i>Coronavirus</i> (SARS-CoV-2) (качественно)	0,014	Отр. < 0,9 Пол. > 1,1
IgM к ЦМВ (anti-CMV ФМ)	0,11	Отр. < 0,85 Пол. > 1
IgG к ЦМВ (anti-CMV IgG)	142,40 МЕ/мл	Отр. < 0,85 Пол. > 1
IgM к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов (anti-HSV EM)	0,01	Отр. < 0,80 Пол. > 1
IgG к вирусу простого герпеса 1-го типа (anti-HSV 1 IgG)	12,96	Отр. < 1 Пол. > 1
IgG к вирусу простого герпеса 2-го типа (anti-HSV 2 IgG)	5,24	Отр. < 1 Пол. > 1
IgM к хламидофиле пневмонии (anti- <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> ФМ)	0,01	Отр. < 0,90 Пол. > 1,10
IgA к хламидофиле пневмонии (anti- <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> IgA)	0,01	Отр. < 0,90 Пол. > 1,10
IgG к хламидофиле пневмонии (anti- <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> IgG)	2,20	Отр. < 0,90 Пол. > 1,10
IgM к микоплазме пневмонии (anti- <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ФМ)	0,36	Отр. < 0,90 Пол. > 1,10
IgA к микоплазме пневмонии (anti- <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ФА)	0,01	Отр. < 0,90 Пол. > 1,10
IgG к микоплазме пневмонии (anti- <i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgG)	1,0	Отр. < 0,90 Пол. > 1,10
IgM к капсидному антигену Эпштейна – Барр (anti-VCA ФМ)	0,05	Отр. < 0,80 Пол. > 1
IgG к капсидному антигену Эпштейна – Барр (anti-VCA IgG)	36,61	Отр. < 0,80 Пол. > 1
IgG к раннему антигену Эпштейна – Барр (anti-EA IgG)	1,94	Отр. < 0,80 Пол. > 1
IgG к ядерному антигену Эпштейна – Барр (anti-EBNA IgG)	17,93	Отр. < 0,80 Пол. > 1
IgM к парвовирусу B19 (anti- <i>Parvovirus</i> B1 IgM)	5,17	Отр. < 9 Пол. > 11
IgG к парвовирусу B19 (anti- <i>Parvovirus</i> B19 IgG)	60,31	Отр. < 9 Пол. > 11

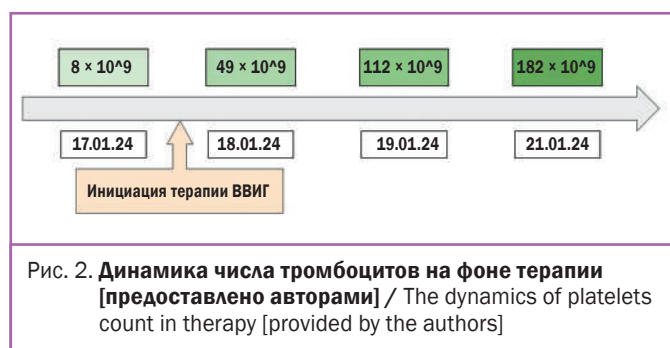
По результатам биохимических исследований крови каких-либо отклонений не выявлено.

Методом непрямой реакции иммунофлюоресценции обнаружены антитела к гликопротеинам тромбоцитов IgG > 10 условных единиц – у.е. (РИ < 10 у.е.).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) – спленомегалия (135×54 мм; нормальные размеры по возрасту – длина до 90 мм, ширина до 60 мм), лимфаденопатия мезентериальных лимфоузлов.

На основании жалоб, анамнеза, данных клинического осмотра и лабораторно-инструментальных исследований был установлен диагноз «впервые диагностированная ИТП, острое течение».

Инициирована инфузионная терапия препаратом внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) из расчета 1 г/кг/курс



внутривенно в течение первого дня через инфузомат. Также пациент получал 0,2 г этамзилата 3 раза в сутки, внутривенно через инфузомат в течение двух дней.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика, новых элементов геморрагической сыпи и кровотечений не было, старые элементы в динамике с разрешением. При контроле показателей тромбоцитов отмечался их прирост через сутки до $49 \times 10^9/\text{л}$, через двое суток (18.01.2024) — $112 \times 10^9/\text{л}$, через трое суток от начала терапии (19.01.2024) — $182 \times 10^9/\text{л}$. Динамика числа тромбоцитов представлена на рис. 2.

Пациент выписан из стационара на 6-е сутки с диагнозом «впервые диагностированная ИТП, острое течение». Сопутствующее заболевание — инфекция, вызванная вирусом Эпштейна — Барр. Рекомендовано наблюдение гематолога, инфекциониста и педиатра.

При осмотре в динамике через 7 дней от начала заболевания на амбулаторном приеме состояние ребенка не вполне удовлетворительное, самочувствие страдает, предъявляет жалобы на выраженную усталость, слабость, повышенную потливость. Кожные покровы бледные, с единичными петехиями в верхней части правой ягодицы, экхимозы до 3 см в диаметре на правом бедре и левой голени в стадии разрешения. Новых элементов пурпуры с момента выписки из стационара не отмечалось. Живот при пальпации мягкий, печень не увеличена, селезенка +1 см. В клиническом анализе крови анемии нет, тромбоциты — $232 \times 10^9/\text{л}$, отмечается нейтропения — абсолютное количество нейтрофилов — $0,43 \times 10^9/\text{л}$ (референсные значения — $1,5-8,0 \times 10^9/\text{л}$), скорость оседания эритроцитов — 15 мм/ч (по Вестергрену). Показатели коагулограммы без патологии, снижена агрегационная функция тромбоцитов (1-я точка наблюдения). Отмечается гипоагрегация с тромбином (TRAP — thrombin receptor activating peptides, пептиды, активирующие тромбиновый рецептор), АДФ (ADP — adenosine diphosphate, аденозиндифосфат) и арахидоновой кислотой (ASP — arachidonic acid).

Выявленные нейтропения и снижение агрегационной функции тромбоцитов, вероятно, связаны как с перенесенной коронавирусной инфекцией, так и с активным течением инфекции, вызванной вирусом Эпштейна — Барр. Рекомендована консультация инфекциониста и наблюдение гематолога.

При осмотре через 1 месяц (2-я точка наблюдения) пациент жалоб не предъявляет. Отмечается полный регресс кожных проявлений геморрагического синдрома, в клиническом анализе крови — нормализация уровня нейтрофилов ($2,45 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитов ($243 \times 10^9/\text{л}$). При исследовании биоматериала из зева (методом ПЦР) — ВЭБ не обнаружен. В течение последнего месяца ребенок наблюдался инфекционистом,

Таблица 2. Исследование агрегационной функции тромбоцитов в динамике [таблица составлена авторами] / Investigation of platelet aggregation function in dynamics [table compiled by the authors]

Параметр	Результат [U]		Референсный интервал
	1-я точка наблюдения	2-я точка наблюдения	
TRAP test (U)	43	95	94-105
ADP test (U)	22	51	67-79
ASPI test (U)	48	90	87-102

получил курс этиотропной терапии. По данным УЗИ ОБП размеры селезенки находятся в пределах возрастной нормы, мезентериальные лимфатические узлы не увеличены. При исследовании агрегации тромбоцитов в динамике (2-я точка наблюдения) отмечается нормализация ряда показателей агрегатограммы, но сохраняется незначительная гипоагрегация с АДФ. Результаты исследования агрегации тромбоцитов в цельной крови с различными индукторами с помощью импедансного агрегометра Multiplate представлены в табл. 2.

Пациенту рекомендовано контрольное обследование в динамике через 6 месяцев и диспансерное наблюдение в течение двух лет с выполнением рекомендаций гематолога, педиатра и инфекциониста.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует дебют ИТП, ассоциированной с перенесенной НКИ и активным течением инфекции, вызванной вирусом Эпштейна — Барр. Как известно, данные вирусы могут выступать в роли возможных триггеров заболевания, вызывая нарушения аутоотолерантности к собственным антигенам [1-4]. В зарубежных источниках описаны клинические случаи ИТП, ассоциированной с ЭБВ. Так, в одном из выпусков *The American Journal of Medicine* — Американского журнала медицины (2017) имеется описание установленной ИТП с полным отсутствием тромбоцитов в периферической крови у пациентки после перенесенной герпетической инфекции [5]. Также в одном из обзоров, опубликованном в 2023 г. на сайте National Library of Medicine (Национальной библиотеки медицины) были проанализированы 400 анализов крови пациентов с ИТП, связанной с активной ВЭБ-инфекцией. Согласно данным публикации, снижение тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 119 (29,7%) пациентов. У 32 (8,0%) пациентов количество тромбоцитов было ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. Однако более выраженная тромбоцитопения $< 50 \times 10^9/\text{л}$ зафиксирована у 6 (1,5%) пациентов [6]. Также в одном из исследований (2021) в группе испытуемых (48 человек) с ИТП осуществлялась этиологическая диагностика вирусов методом ПЦР, по результатам которой у 12 больных (25%) была обнаружена активная ЦМВ, у двух (4,2%) — ВЭБ-инфекция, один пациент (2,1%) имел ко-инфекцию. Напротив, в контрольной группе из 48 здоровых пациентов у трех (6,6%) была обнаружена ДНК ЦМВ, но ни один человек из контрольной группы не был инфицирован ВЭБ [7].

Трудность диагностики данной инфекции заключается в том, что зачастую клиническая картина характеризуется

у детей не специфичностью симптомов, а гематологическими сдвигами, что затрудняет проведение специфической диагностики и назначение адекватного этиотропного лечения.

Описанный клинический случай демонстрирует вероятную связь развития ИТП с инфицированием ВЭБ в раннем периоде реконвалесценции после перенесенного эпизода COVID-19. Используя полученные знания и опыт, необходимо повышать осведомленность врачей о возможном развитии гематологических нарушений (ИТП, геморрагический синдром) после перенесенных инфекций для ранней их диагностики и оценки прогноза заболевания. Своевременная постановка диагноза и верно подобранная специфическая терапия являются залогом скорейшей реконвалесценции и снижения риска развития осложнений в будущем. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Бабко А. Ю., Гордеева О. Б., Доброток А. В.
Написание текста — Бабко А. Ю., Гордеева О. Б., Доброток А. В.
Сбор и обработка материала — Гордеева О. Б., Доброток А. В.
Обзор литературы — Бабко А. Ю.
Анализ материала — Бабко А. Ю., Гордеева О. Б., Доброток А. В.
Редактирование — Бабко А. Ю., Гордеева О. Б., Доброток А. В.
Утверждение окончательного варианта статьи — Бабко А. Ю., Гордеева О. Б., Доброток А. В.

Contribution of authors:

Concept of the article — Babko A. Yu., Gordeeva O. B., Dobrotok A. V.
Text development — Babko A. Yu., Gordeeva O. B., Dobrotok A. V.
Collection and processing of material — Gordeeva O. B., Dobrotok A. V.
Literature review — Babko A. Yu.
Material analysis — Babko A. Yu., Gordeeva O. B., Dobrotok A. V.
Editing — Babko A. Yu., Gordeeva O. B., Dobrotok A. V.
Approval of the final version of the article — Babko A. Yu., Gordeeva O. B., Dobrotok A. V.

Литература/References

1. Kessler C. M., Srikanth Nagalla (ed). Immune Thrombocytopenia (ITP). *emedicine.medscape.com* URL: <https://emedicine.medscape.com/article/202158>. Дата публикации: 20.06.2023.
2. Bussel J. B., O'Brien S. (ed). Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Clinical features and diagnosis. *www.uptodate.com* URL: <https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ity-in-children-clinical-features-and-diagnosis>. Дата публикации: 28.04.2022.
3. Масчан А. А., Новичкова Г. А., Кулагин А. Д. и др. Федеральные клинические рекомендации: Иммунная тромбоцитопения. <https://cr.minzdrav.gov.ru> URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/699>. Дата публикации: 2021 год. Maschan A. A., Novichkova G. A., Kulagin A. D., et al. Federal Clinical Guidelines: Immune Thrombocytopenia (Federal'nye klinicheskie rekomendatsii: Immunnaya trombotsitopeniya). <https://cr.minzdrav.gov.ru> URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/699>. Date of publishment: 2021. (In Russ.)
4. Клинические рекомендации. Детская гематология. Под ред. А. Г. Румянцев, А. А. Масчан, Е. В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с.: ил. Clinical guidelines. Children hematology (Klinicheskie rekomendatsii. Detskaya gematologiya). Pod red. A. G. Rumiyanseva, A. A. Maschana, E. V. Zhukovskoy. M.: GEOTAR-Media, 2015. 656 s.: il. (In Russ.)
5. Twohig P., Rivington M. P. H. J. Platelet Count of Zero: A Curious Case of Thrombocytopenia. *The American Journal of Medicine*. 2017; 11 (130). URL: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(17\)30600-9/pdf](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(17)30600-9/pdf). DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.05.021.

6. Pérez-Guillán E.-M., Campos-Franco J., Alende R., Gonzalez-Quintela A. Hematological Abnormalities Beyond Lymphocytosis During Infectious Mononucleosis: Epstein – Barr Virus-Induced Thrombocytopenia. <https://ncbi.nlm.nih.gov/> URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10000900/>. Дата публикации: 15.01.2023 DOI:10.4084/MJHID.2023.023.
7. Farshad Abbasi, Gholam Abbas Kaydani, Zari Tahannezhad, Mohsen Nakhaie, Ali Amin Asnafi, Maryam Moradi. Prevalence of Cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr Virus (EBV) Subclinical Infection in Patients with Acute Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35082994/>. Дата публикации: 01.06.2021. DOI:10.18502/ijhoscr.v15i3.6843.

Сведения об авторах:

Бабко Александр Юрьевич, заведующий учебной лабораторией кафедры Факультетской педиатрии педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; alex_babko.doc@mail.com
Гордеева Ольга Борисовна, к.м.н., заведующая отделом научных основ гемостаза Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научного клинического центра № 2, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; obr@yandex.ru

Доброток Альбина Витальевна, педиатр, научный сотрудник отдела научных основ гемостаза Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1; dobrotokav@gmail.com

Information about the authors:

Alexander Yu. Babko, Head of the student laboratory of the department of Pediatrics of the Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; alex_babko.doc@mail.com
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, 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, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; obr@yandex.ru

Albina V. Dobrotok, pediatrician, Researcher 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, 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

Поступила/Received 01.08.2024

Поступила после рецензирования/Revised 26.08.2024

Принята в печать/Accepted 28.08.2024

Повышение эффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

Е. А. Лялюкова¹ ✉Е. Н. Чернышева²

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, Майкопский государственный технологический университет, медицинский институт, Майкоп, Россия, lyalykova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>

² Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, lena.chernysheva@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8884-1178>

Резюме

Введение. Масляная кислота (бутират) — короткоцепочечная жирная кислота, продуцируемая анаэробными бактериями видов *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii*, *Roseburia cecicola*, *Roseburia faecis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Coprococcus*, а также фузобактериями, непатогенными видами клостридий, играет ключевую роль в физиологии эпителия желудочно-кишечного тракта. Защитный эффект бутирата реализуется со стороны слизистой оболочки желудка и кишечника путем стимуляции противовоспалительных и антиоксидантных механизмов. Являясь источником энергии, влияет на широкий спектр клеточных функций, оказывая цитопротективный эффект и поддерживая гомеостаз внутри желудочно-кишечного тракта. Масляная кислота поддерживает целостность слизистого барьера, стимулируя выработку защитной слизи и антимикробных белков, а также усиливает плотность контактов эпителия между собой и оказывает противовоспалительное действие. За счет регуляции pH (создает слабокислую среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микробиоты и неблагоприятных — для условно-патогенной и патогенной микробиоты. Помимо плеiotропных эффектов на макроорганизм человека, масляная кислота и ее производные обладают прямым антибактериальным эффектом. Масляная кислота способна ингибировать рост *Helicobacter pylori* и оказывать деструктивное действие на клеточную оболочку микроорганизма, снижая цитоплазматический pH и накапливая токсичные анионы для предотвращения колонизации *Helicobacter pylori*, генерируя перекись водорода и повреждая патогенные белки, мембранные липиды и ДНК бактериальной клетки.

Заключение. В России в качестве источника масляной кислоты (бутирата) зарегистрирован препарат, в котором помимо масляной кислоты содержится второй действующий компонент — инулин, растворимое пищевое волокно, создающее питательную среду для микробиоты кишечника, тем самым стимулируя рост полезных бактерий и оказывая пребиотическое действие.

Ключевые слова: эрадикация *Helicobacter pylori*, масляная кислота, бутират, инулин, микробиота кишечника

Для цитирования: Лялюкова Е. А., Чернышева Е. Н. Повышение эффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 81–85. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.012>

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

Improving the effectiveness of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection

Elena A. Ljaljukova¹ ✉Elena N. Chernysheva²

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia, Maikop State Technological University, Medical Institute Maikop, Russia, lyalykova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>

² Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, lena.chernysheva@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8884-1178>

Abstract

Background. Butyric acid (butyrate) is a short-chain fatty acid produced by anaerobic bacteria of the species *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii*, *Roseburia cecicola*, *Roseburia faecis*, *Faecalibacterium prausnitzii* and *Coprococcus faecalis*, as well as Fusobacteria, non-pathogenic Clostridium species, plays a key role in the physiology of the gastrointestinal epithelium. The protective effect of butyrate is realised on the part of gastric and intestinal mucosa by stimulation of anti-inflammatory and antioxidant mechanisms. Being a source of energy, it affects a wide range of cellular functions, exerting cytoprotective effect and maintaining homeostasis within the gastrointes-

tinal tract. Butyric acid maintains the integrity of the mucosal barrier, stimulating the production of protective mucus and antimicrobial proteins, and increases the density of epithelial contacts with each other, as well as has an anti-inflammatory effect. Due to pH regulation (creates a slightly acidic environment) promotes the creation of favourable conditions for the growth of its own beneficial microbiota and unfavourable for opportunistic and pathogenic microbiota. In addition to pleiotropic effects on the human macroorganism, butyric acid and its derivatives have a direct antibacterial effect. Uric acid is able to inhibit the growth of *Helicobacter pylori* and have a destructive effect on the cell membrane of the microorganism, reducing cytoplasmic pH and accumulating toxic anions to prevent colonisation of *Helicobacter pylori*, generating hydrogen peroxide and damaging pathogenic proteins, membrane lipids and DNA of the bacterial cell.

Conclusion. In Russia, as a source of butyric acid (butyrate), a preparation has been registered which, in addition to butyric acid, contains a second active component — inulin, a soluble dietary fibre, which creates a nutritious environment for the intestinal microbiota, thus stimulating the growth of beneficial bacteria and having a prebiotic effect.

Keywords: *Helicobacter pylori* eradication, butyric acid, butyrate, inulin, intestinal microbiota

For citation: Ljaljukova E. A., Chernysheva E. N. Improving the effectiveness of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. Lechaschi Vrach. 2024; 12 (27): 81-85. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.012>

Conflict of interests. Not declared.

Н *elicobacter pylori* — грамотрицательная бактерия, колонизирующая желудочно-кишечный тракт и в первую очередь слизистую оболочку желудка, рассматривается в качестве одного из основных патогенов, играющих ведущую роль в развитии целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны: хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы, рака желудка (аденокарциномы, рака диффузного типа), а также негастроэнтерологических заболеваний, таких как железодефицитная анемия неуточненной этиологии, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, дефицит витамина B₁₂ [1].

Своевременная эрадикация инфекционного агента позволяет снизить риск развития указанных заболеваний. Несмотря на тенденцию к снижению распространенности инфекции в мире, общемировой показатель остается высоким — около 44% (95% ДИ 41-48) взрослой популяции и 33% — у детей и подростков [1].

В Российской Федерации распространенность инфекции *H. pylori* составляет около 35,6% [2, 3].

Устойчивость *H. pylori* к антибиотикам, используемым в современных схемах, является основной причиной неспособности эрадицировать инфекцию и связана с ростом резистентных штаммов, в первую очередь к кларитромицину. Кроме того, побочные эффекты лечения антибиотиками (кишечные расстройства, тошнота, рвота, боль в животе) часто встречаются в реальной клинической практике и создают проблемы для пациентов и системы здравоохранения.

Учитывая данные факты, следует признать, что лечение инфекции остается сложной задачей. Последние консенсусы регламентируют дифференцированный подход к выбору эрадикационной терапии.

Использование в схемах эрадикации комбинации нескольких антибактериальных препаратов и 14-дневная продолжительность терапии обуславливают высокую частоту нежелательных эффектов (до 30%) и негативно влияют на комплаентность пациентов к лечению [4].

В свете указанных проблем особую актуальность приобретают вопросы оптимизации существующих схем эрадикации (табл. 1).

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотических штаммов, результаты метаанализов, посвященных роли пробиотиков в повышении эффективности эрадикации, остаются противоречивыми. Так, в метаанализе 21 рандомизированного исследования было показано, что добавление пробиотиков не повышает эффективность антихеликобактерной терапии [5]. Недавние исследования, посвященные при-

менению отдельных штаммов пробиотиков (*L. paracasei* CNCM I-1518, I-3689, *L. rhamnosus* CNCM I-3690, *L. reuteri* DSM17648), показали отсутствие эффекта в отношении снижения частоты побочных явлений, повышения приверженности лечению и частоты эрадикации по сравнению с плацебо [6, 7].

В метаанализе 2024 г., включавшем 6 рандомизированных клинических исследований (1404 пациента), была изучена эффективность четырехкомпонентных схем эрадикации с препаратами висмута и добавлением или недобавлением *Saccharomyces boulardii*. Не было выявлено статистической значимости между группами по эффективности эрадикации (93,7% против 91,0%, RR = 1,03, 95% ДИ 1,00-1,06, p = 0,07). По мнению авторов исследования, отсутствие эффекта от добавления *Saccharomyces boulardii* в схемы эрадикации связано с элиминацией или инактивацией пробиотиков препаратами висмута [8].

Рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов по лечению инфекции *H. pylori*, опубликованные в сентябре 2024 г., не советуют применять пробиотики в схемах эрадикационной терапии 1-й линии из-за низкого качества исследований и отсутствия строгих конечных точек оценки результатов по стандартам FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США) [9].

Таблица 1. Сравнительный анализ дополнительных мер, повышающих эффективность 1-й линии эрадикационной терапии *H. pylori* [предоставлено авторами] / Comparative analysis of additional measures that increase the effectiveness of the 1st line of *H. pylori* eradication therapy [provided by the authors]

Метод оптимизации	Повышение эффективности, %
Пролонгация курса до 14 дней	3-5
Назначение двойных доз ИПП	8
Назначение ИПП последних поколений	4,1-4,7
Добавление висмута 4-м компонентом	10-20
Назначение ребамипида в схему эрадикации	11,9
Назначение адьювантной терапии пробиотиками	8,1-13
Использование адьювантной терапии с применением витаминов	До 5
Добавление масляной кислоты в схему эрадикации	25

ИПП — ингибиторы протонной помпы.

На сегодняшний день в качестве одного из ключевых механизмов развития побочных эффектов, возникающих в процессе эрадикации *H. pylori*, рассматривается снижение количества бактерий, вырабатывающих масляную кислоту.

Метаанализ, проведенный в 2021 г. российскими учеными [10], продемонстрировал, что включение масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* значимо увеличивает эффективность лечения и способствует лучшей его переносимости, снижению частоты побочных явлений (диарея, вздутие живота, горечь во рту) (рис. 1, табл. 2).

Масляная кислота (бутират) относится к короткоцепочечным жирным кислотам и является природной жирной кислотой с короткой цепью, продуктом нормальной кишечной микробиоты, ферментирующей пищевые волокна и неперевариваемые углеводы в толстой кишке. Основными продуцентами масляной кислоты являются не бифидо- и лактобактерии, а анаэробные бактерии видов *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii*, *Roseburia cecicola*, *Roseburia faecis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Coprococcus*, а также фузобактерии, непатогенные виды клостридий.

FAECALIBACTERIUM PRAUSNITZII — ВАЖНЕЙШИЙ ПРОДУЦЕНТ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В ТОЛСТОЙ КИШКЕ

У здоровых людей кишечная продукция масляной кислоты достигает 5 г в день, демонстрируя значительное снижение концентрации от слепой до нисходящей ободочной кишки.

Основные физиологические эффекты масляной кислоты представлены на рис. 2.

Масляная кислота контролирует рост и нормальное развитие клеток кишечника, оказывая канцеропреентивный эффект.

Регулирует обмен воды и электролитов, стимулируя их всасывание. Показано, что дефицит масляной кислоты играет ключевую роль в развитии диареи, вызванной антибиотиками.

Поддерживает целостность слизистого кишечного барьера, стимулируя выработку защитной слизи и антимикробных белков, а также усиливает плотность контактов эпителия кишечника между собой. Тем самым предотвращается транслокация (перемещение) бактерий из просвета кишечника во внутреннюю среду организма.

Оказывает противовоспалительное действие, стимулируя образование противовоспалительных веществ и предотвращая образование факторов воспаления.

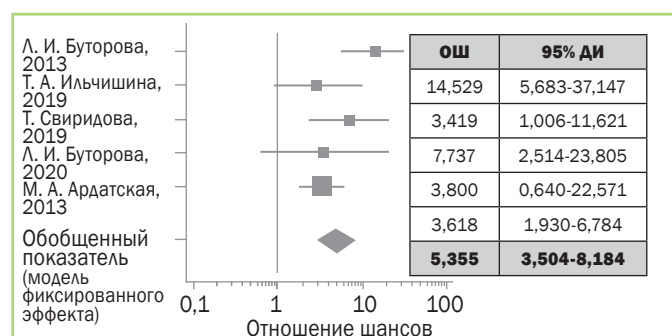


Рис. 1. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*: метаанализ контролируемых исследований [10] / Efficacy of the inclusion of butyric acid in eradication therapy regimens for *H. pylori* infection: a meta-analysis of controlled trials [10]

Таблица 2. Эффективность включения масляной кислоты в снижении частоты побочных эффектов и явлений (диарея, вздутие живота, горечь во рту) эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*: метаанализ контролируемых исследований [10] / The effectiveness of the inclusion of butyric acid in reducing the frequency of side effects and phenomena (diarrhea, bloating, bitterness in the mouth) of eradication therapy of *H. pylori* infection: a meta-analysis of controlled studies [10]

Побочный эффект	Достоверное снижение риска	Сроки наступления эффекта
Диарея	ОШ — 0,225; 95% ДИ 0,0923-0,549; p = 0,001; I ² = 34,21%	К 7-му дню лечения
Вздутие	ОШ — 0,357; 95% ДИ 0,155-0,818; p = 0,015; I ² = 80,13%	К 7-му дню лечения
Горечь во рту	ОШ — 0,30; 95% ДИ 0,107-0,842; p = 0,022; I ² = 80,29%	К 14-му дню лечения

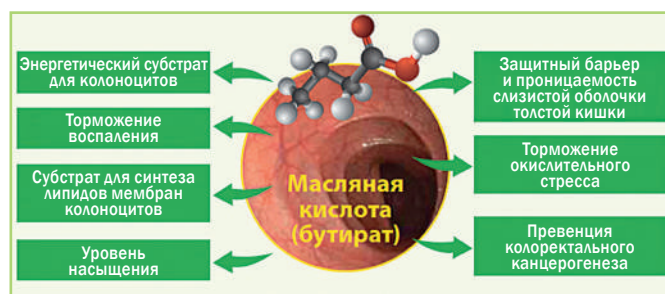


Рис. 2. Физиологические и фармакологические эффекты масляной кислоты и области клинического применения [11] / Physiological and pharmacological effects of butyric acid and areas of clinical application [11]

За счет регуляции pH (создает слабокислую среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры и неблагоприятных — для условно-патогенной и патогенной микробиоты в кишечнике.

Таким образом, масляная кислота играет ключевую роль в физиологии эпителия кишечника, являясь не только источником энергии, но и влияя на широкий спектр клеточных функций и поддерживая кишечный гомеостаз.

Восстановление достаточного количества бутирата в толстой кишке рассматривается на сегодняшний день как эффективный способ поддержания гомеостаза и эубиоза толстой кишки, а также лечения и профилактики заболеваний толстой кишки.

Однако основные эффекты масляной кислоты — цитопротективный и пробиотический — не ограничены просветом кишечника.

Защитный эффект бутирата реализуется и со стороны слизистой оболочки желудка путем стимуляции противовоспалительных, антиоксидантных и защитных механизмов (рис. 3).

Помимо плейотропных эффектов, оказываемых на макроорганизм человека, масляная кислота и ее производные обладают прямым антибактериальным эффектом. Масляная кислота способна ингибировать рост *H. pylori* и оказывать деструктивное действие на клеточную оболочку микроорганизма [13].

Короткоцепочечные жирные кислоты могут обладать антибактериальной активностью в отношении патогенных микроорганизмов. Они действуют как переносчики протонов, снижая цитоплазматический pH и накапливая токсичные

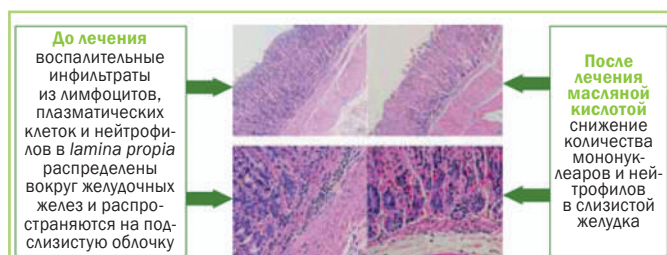


Рис. 3. **Снижение воспалительных изменений в желудке на модели инфекции *H. pylori* на фоне приема масляной кислоты [12]** / Reduction of inflammatory changes in the stomach in a model of *H. pylori* infection against the background of taking butyric acid [12]

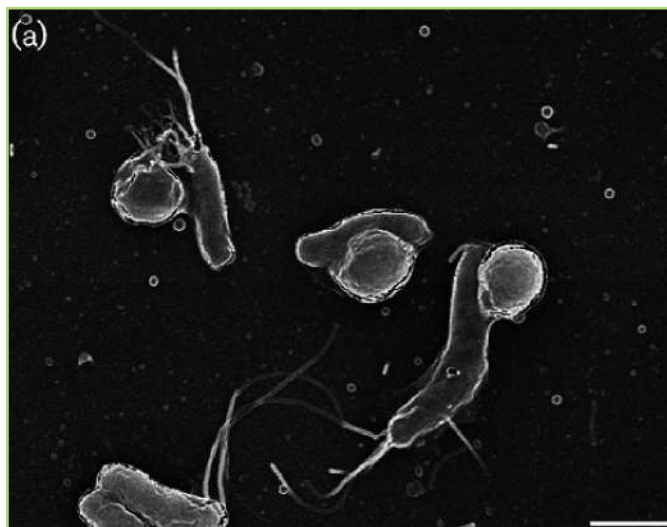


Рис. 4. **Сканирующая электронная микрофотография клеток *H. pylori* TK1402, обработанных бутиратом натрия [14]** / Scanning electron micrograph of *H. pylori* TTK1402 cells treated with sodium butyrate [14]

анионы для предотвращения колонизации *H. pylori*, генерируя перекись водорода (H_2O_2) и повреждая патогенные белки, мембранные липиды и ДНК бактериальной клетки.

В 2000 г. было показано, что клеточные супернатанты *C. butyricum* M1YAIRI 588 подавляют выживаемость *H. pylori* независимо от кислотных условий [13] и что масляная кислота, вырабатываемая этим микроорганизмом, способствует антибактериальному действию. Результаты показали, что бутират сам по себе может повреждать клеточную оболочку *H. pylori* [14].

На рис. 4 представлена сканирующая электронная микрофотография клеток *H. pylori* TK1402, обработанных бутиратом натрия. Молекула масляной кислоты (бутират натрия) продемонстрировала бактерицидные эффекты и вступила в реакцию с клеточной оболочкой *H. pylori* [14].

Эрадикационная терапия приводит к накоплению генов, придающих устойчивость не только к антибиотикам, включенным в схему эрадикации, но и к нескольким другим группам противомикробных препаратов. Исследование S. Abdulkhakov и соавт. (2024) [15] с применением полного метагеномного секвенирования кишечной микробиоты показало, что прием масляной кислоты (Закофальк) сохраняет и восстанавливает стабильность нормальной кишечной микробиоты,

нарушенную после стандартной 14-дневной эрадикационной терапии, и способен предотвратить развитие антибиотикорезистентности после эрадикационной терапии [15].

В группе пациентов, получавших масляную кислоту (Закофальк), на 14-й день эрадикации повышается представленность 42 генов резистентности по сравнению с 65 генами резистентности в группе пациентов без масляной кислоты. Через 4 недели после окончания эрадикационной терапии в группе пациентов, получавших масляную кислоту (Закофальк), остаются измененными только 3 гена резистентности к антибиотикам (устойчивость к фениколам), в то время как в группе без Закофалька сохраняется резистентность 11 генов (устойчивость к аминогликозидам, макролидам и мультиустойчивость).

Одним из наиболее частых побочных явлений эрадикации с применением кларитромицина у пациентов с функциональными билиарными расстройствами является горечь во рту, ее отмечают 67,6% больных. Многие воспринимают появление данного симптома как проявление нарушения функции печени, лекарственного гепатита, что побуждает пациентов к отмене или пропуску приема препаратов. Добавление масляной кислоты (Закофальк) достоверно снижает частоту горечи во рту уже к концу первой недели и существенно (на 25%) — к концу второй недели лечения [16].

В России в качестве источника масляной кислоты (бутирата) зарегистрирован препарат Закофальк, в котором помимо масляной кислоты содержится второй действующий компонент — инулин, растворимое пищевое волокно, которое создает питательную среду для микробиоты кишечника, тем самым стимулируя рост полезных бактерий, оказывая пребиотическое действие. В результате метаболизма инулина бактериями кишки также образуется эндогенная масляная кислота.

Способ применения и дозировка: взрослым — по 3–4 таблетки в день до еды. Таблетки не разжевывать. Продолжительность приема — не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты и инулина возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1–2 в день [10]. Включение Закофалька в многокомпонентную схему эрадикации не оказывает отрицательного влияния на приверженность терапии благодаря удобной схеме (2 таблетки однократно утром, минимальный курс — 14 дней), не увеличивающей кратность приема препаратов.

Закофальк® NMX не содержит лактозы, казеина и глютен, поэтому хорошо переносится больными с непереносимостью глютен и лактозы.

Закофальк® включен в новые Российские клинические рекомендации по лечению язвенной болезни, гастрита и дуоденита (пациентам с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori*) для повышения эффективности терапии и снижения частоты нежелательных явлений [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение масляной кислоты (бутирата) способствует снижению частоты побочных явлений лечения инфекции *Helicobacter pylori*, приводит к повышению комплаентности пациентов за счет повышения профиля безопасности терапии, обладает прямым антихеликобактерным и цитопротективным эффектами.

Клинические эффекты применения масляной кислоты (Закофальк) в схемах эрадикационной терапии позволяют добиться краткосрочных (повышение эффективности эрадикации на 24% за счет улучшения приверженности и переносимости терапии, антихеликобактерное и противо-

воспалительное действие) и долгосрочных (предотвращение развития антибиотикорезистентности) целей лечения.

Масляная кислота (бутират) является эффективным вспомогательным средством лечения инфекции *H. pylori* и имеет высокий терапевтический потенциал клинического использования. **ЛВ**

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. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; 71: 1724-1762.
2. Бордин Д. С., Войнован И. Н., Эмбутниекс Ю. В. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg). *Bordin D. S., Voinovan I. N., Embutnieks J. V., et al. European Helicobacter pylori Registry (Hp-EuReg). (In Russ.)*
3. Бордин Д. С., Ливзан М. А., Осипенко М. Ф., Мозговой С. И., Андреев Д. Н., Маев И. В. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; (9): 5-21. *Bordin D. S., Livzan M. A., Osipenko M. F., Mozgovoy S. I., Andreyev D. N., Maev I. V. The key statements of the Maastricht VI consensus. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2022;(9):5-21. (In Russ.)*
4. Murata M., Sugimoto M., Mizuno H., et al. Clarithromycin Versus Metronidazole in First-Line *Helicobacter Pylori* Triple Eradication Therapy Based on Resistance to Antimicrobial Agents: Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020; 9 (2). Pii: E543. DOI: 10.3390/jcm902054.
5. Lu C. et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2016; 6: 23522.
6. Yang C., Liang L., Lv P., Liu L., Wang S., Wang Z., Chen Y. Effects of non-viable *Lactobacillus reuteri* combining with 14-day standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2021; 26 (6): e1285.
7. Zagari R. M., Romiti A., Ierardi E., et al. The "three-in-one" formulation of bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication with or without probiotics supplementation: Efficacy and safety in daily clinical practice. *Helicobacter*. 2018; 23 (4): e12502.
8. Chen Y., Teng T., Su Y., Chen W. Z. The effect of supplementing with *Saccharomyces boulardii* on bismuth quadruple therapy for eradicating *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11: 1344702. DOI: 10.3389/fmed.2024.1344702. PMID: 38695028; PMCID: PMC11061494.
9. Chey W. D., Howden C. W., Moss S. F., Morgan D. R., Greer K. B., Grover S., Shah C. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2024; 119 (9): 1730-1753. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002968/
10. Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Маев И. В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 158-163. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200608. *Andreev D. N., Kucheryavyy Y. A., Maev I. V. Efficacy of butyric acid inclusion in eradication regimens for Helicobacter pylori infection: a meta-analysis of controlled trials. Terapevticheskii arkhiv. 2021. Vol. 93. N. 2. P. 158-163. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200608*
11. Lo C. Y., Cheng H. L., Hsu J. L., et al. The antimicrobial activities of phenylbutyrates against *Helicobacter pylori*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2013; 61 (6): 604-610. DOI: 10.1248/cpb.12-00857.
12. Huang Y., Ding Y., Xu H., Shen C., Chen X., Li C. Effects of sodium butyrate supplementation on inflammation, gut microbiota, and short-chain fatty acids in *Helicobacter pylori*-infected mice. *Helicobacter*. 2021; 26 (2): e12785.
13. Takahashi M., Taguchi H., Yamaguchi H., Osaki T., Kamiya S. Studies of the effect of *Clostridium butyricum* on *Helicobacter pylori* in several test models including gnotobiotic mice. *J Med Microbiol*. 2000; 49: 635-642.
14. Yonezawa H., Osaki T., Hanawa T., Kurata S., Zaman C., Woo T. D. H., Takahashi M., Matsubara S., Kawakami H., Ochiai K., Kamiya S. Destructive effects of butyrate on the cell envelope of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol*. 2012; 61 (Pt 4): 582-589. DOI: 10.1099/jmm.0.039040-0. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22194341.
15. Abdulkhakov S., Markelova M., Safi na D., Siniagina M., Khusnutdinova D., Abdulkhakov R., Grigoryeva T. Butyric Acid Supplementation Reduces Changes in the Taxonomic and Functional Composition of Gut Microbiota Caused by *H. pylori* Eradication Therapy. *Microorganisms*. 2024; 12 (2): 319.
16. Ардатская М. Д., Топчий Т. Б., Буторова Л. И. и др. Повышение эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*: фокус на приверженность пациентов и безопасность лечения. Лечащий Врач. 2020; 11 (23): 52-59. *Ardatskaya M. D., Topchiy T. B., Butorova L. I., etc. Improving the effectiveness of H. pylori eradication therapy: focus on patient compliance and treatment safety. Lechaschi Vrach. 2020; 11 (23): 52-59. (In Russ.)*
17. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Царьков П. В., Королев М. П., Андреев Д. Н., Баранская Е. К., Бордин Д. С., Бурков С. Г., Деринов А. А., Ефетов С. К., Лапина Т. Л., Павлов П. В., Пирогов С. С., Полуэктова Е. А., Ткачев А. В., Трухманов А. С., Ульянов А. И., Федоров Е. Д., Шептулин А. А. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов, Российского эндоскопического общества и Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (2): 101-131. *Ivashkin V. T., Mayev I. V., Tsarkov P. V., Korolev M. P., Andreev D. N., Baranskaya E. K., Bordin D. S., Burkov S. G., Derinov A. A., Efetov S. K., Lapina T. L., Pavlov P. V., Pirogov S. S., Poluektova E. A., Tkachev A. V., Trukhmanov A. S., Ulyanin A. I., Fedorov E. D., Sheptulin A. A. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease in adults. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons, the Russian Endoscopic Society and the Scientific Community to promote the clinical study of the human microbiome. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2024; 34 (2): 101-131. (In Russ.)*
18. Гастрит и дуоденит. Клинические рекомендации МЗ РФ, КР 708, взрослые, 2024. *Gastritis and duodenitis. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, KR 708, adults, 2024. (In Russ.)*

Сведения об авторах:

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644037, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; заведующая кафедрой госпитальной терапии и последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет, медицинский институт»; Россия, 385000, Майкоп, ул. Пушкина, 177; lyalykova@rambler.ru

Чернышева Елена Николаевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой кардиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; lena.chernysheva@inbox.ru

Information about the authors:

Elena A. Ljaljukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; Head of the Department of Hospital Therapy and Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University, Medical Institute; 177 Pushkina str., Maikop, 385000, Russia; lyalykova@rambler.ru

Elena N. Chernysheva, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Cardiology Department, 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; lena.chernysheva@inbox.ru

Поступила/Received 10.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 13.11.2024

Принята в печать/Accepted 18.11.2024

Генерализованный остеоартрит: пути поиска эффективной фармакотерапии

И. В. Сарвилина¹✉

А. Г. Назаренко²

Т. Б. Минасов³

О. А. Громова⁴

¹ МЦ «Новомедицина»; Ростов-на-Дону, Россия, isarvilina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова, Москва, Россия, cito@cito-priorov.ru

³ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия, m004@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1916-3830>

⁴ Исследовательский центр «Информатика и управление», Москва, Россия, unesco.gromova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Резюме

Введение. Остеоартрит представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся поражением одного или нескольких суставов, разнообразием клинических признаков, а также большой палитрой биохимических и молекулярных характеристик, что в совокупности предполагает существование множества фенотипов и эндотипов остеоартрита. В современной медицине остеоартрит рассматривают как часть мультисистемного активного патологического процесса в организме человека, запускаемого группой системных (генетических, транскриптомных, метаболических, протеомных, нейроиммунноэндокринных) и местных (биомеханических) факторов. Сегодня к остеоартриту следует относиться как к системному заболеванию, учитывая индивидуальные факторы пациента, такие как генетика, воспалительная реакция и образ жизни.

Цель работы. Целью обзора медицинской литературы явился поиск современных эффективных и безопасных терапевтических вмешательств при генерализованном остеоартрите.

Результаты. Проведен анализ результатов исследований эпидемиологии генерализованного остеоартрита, генетических характеристик и данных фено- и эндотипирования генерализованного остеоартрита. Представлены актуальные механизмы развития генерализованного остеоартрита, включая роль неоваскуляризации и неоннервации. Рассмотрен мультимодальный подход, современные направления и классификация болезнью-модифицирующей терапии генерализованного остеоартрита. Выполнен анализ механизмов действия, эффективности и перспектив применения хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и неденатурированного коллагена 2-го типа с учетом эндотипа при конкретном фенотипе генерализованного остеоартрита с выработкой персонализированных режимов терапии генерализованного остеоартрита парентеральной формой хондроитина сульфата.

Заключение. Следовательно, к генерализованному остеоартриту следует относиться как к системному заболеванию, учитывая его генетику, воспалительную реакцию и образ жизни пациента, а медицинская помощь должна быть более целостной и персонализированной.

Ключевые слова: генерализованный остеоартрит, фенотип, эндотип, суставной хрящ, синовиальная оболочка, субхондральная кость, неоваскуляризация, неоннервация, хондроитин сульфат, глюкозамина сульфат, неденатурированный коллаген 2-го типа

Для цитирования: Сарвилина И. В., Назаренко А. Г., Минасов Т. Б., Громова О. А. Генерализованный остеоартрит: пути поиска эффективной фармакотерапии. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 86-93. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.013>

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

Generalized osteoarthritis: ways to search effective pharmacotherapy

Irina V. Sarvilina¹✉

Anton G. Nazarenko²

Timur B. Minasov³

Olga A. Gromova⁴

¹ Medical Center "Novomeditsina"; Rostov-on-Don, Russia, isarvilina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>

² National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N. N. Priorov, Moscow, Russia, cito@cito-priorov.ru

³ Bashkir State Medical University; Ufa, Russia, m004@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1916-3830>

⁴ Research Center "Computer Science and Control", Moscow, Russia, unesco.gromova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Abstract

Background. Osteoarthritis is a heterogeneous disease characterized by lesions of one or more joints, diversity of clinical features, and a large palette of biochemical and molecular characteristics, which together suggests the existence of multiple phenotypes and endotypes of osteoarthritis. In modern medicine, osteoarthritis is considered as part of a multisystem active pathologic process in the human body, triggered by a group of systemic (genetic, transcriptomic, metabolomic, proteomic, neuroimmunoendocrine) and local (biomechanical) factors. Today, osteoarthritis should be treated as a systemic disease, taking into account individual patient factors such as genetics, inflammatory response, and lifestyle.

Objective. The purpose of the review of medical literature was to search for modern effective and safe therapeutic interventions for generalized osteoarthritis (GOA).

Results. An analysis of the results of studies of the epidemiology of GOA, genetic characteristics and data on pheno- and endotyping of GOA was carried out. Current mechanisms of development of GOA are presented, including the role of neoangiogenesis and neoinnervation. The multimodal approach and modern directions and classification of disease-modifying therapy for GOA are considered. An analysis of the mechanisms of action, effectiveness and prospects for the use of chondroitin sulfate (CS), glucosamine sulfate (GS) and undenatured collagen (UC) type II was performed, taking into account the endotype for a specific phenotype of GOA with the development of personalized regimens therapy of OA for the parenteral form of CS.

Conclusion. Therefore, GOA should be treated as a systemic disease, taking into account its genetics, inflammatory response and lifestyle, and medical care should be more holistic and personalized.

Keywords: generalized osteoarthritis, phenotype, endotype, articular cartilage, synovial membrane, subchondral bone, neoangiogenesis, neoinnervation, CS, GS, UC type II

For citation: Sarvilina I. V., Nazarenko A. G., Minasov T. B., Gromova O. A. Generalized osteoarthritis: ways to search effective pharmacotherapy. *Lechaschi Vrach.* 2024; 12 (27): 86-93. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.013>

Conflict of interests. Not declared.

Остеоартритом (ОА) страдают более 300 млн человек во всем мире [1]. В 2021 г. общая заболеваемость ОА в Российской Федерации выросла на 2% и составила 3287,4 случая на 100 тыс. населения (3 806 414 человек) [2].

ОА — это гетерогенное заболевание, характеризующееся поражением одного или нескольких суставов, разнообразием клинических признаков, а также большой палитрой биохимических и молекулярных характеристик, что в совокупности предполагает существование множества фенотипов и эндотипов ОА [3]. Сегодня ОА рассматривают как часть мультисистемного активного патологического процесса в организме человека, запускаемого группой системных (генетических, транскриптомных, метаболомных, протеомных, нейроиммуноэндокринных) и местных (биомеханических) факторов.

ОА часто поражает несколько суставов [4, 5]. В 1952 г. появилось первое описание генерализованного ОА (ГОА) как конституционального заболевания, поражающего диартродальные суставы и, вероятно, представляющего собой тяжелую форму идиопатического ОА в форме узлов Гебердена, чаще всего встречающегося у женщин среднего возраста, при котором каждый пораженный сустав проходит через начальную болезненную и более или менее острую фазу артрита и имеет другие характерные клинические проявления и рентгенологические особенности:

- сужение суставной щели (ССЩ), выраженный склероз субхондральной кости (СК) и выраженные костные выросты на суставных краях, как при ОА;
- комбинация узлов Гебердена и артрита первого запястно-пястного сустава, разрастание костей, характерное для более поздних стадий ОА;
- относительно непораженные межпозвонковые диски (МПД) при существенном увеличении в размерах и склерозировании суставных поверхностей и остистых отростков, остеофитоз тел позвонков, как при дегенерации МПД;
- менее выраженные изменения в тазобедренных суставах (ТБС) с ССЩ и удлинением головки бедренной кости с глубокой склерозированной вертлужной впадиной;

- со стороны коленных суставов (КС) отмечается выраженное ССЩ в сочетании с костными выростами на суставных краях и отсутствие остроконечных остеофитов [6].

В медицинской литературе встречаются альтернативные термины, обозначающие фактически ГОА. Например, в руководстве Международного исследовательского общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International — OARSI) 2019 г. используется термин «полиартикулярный вариант ОА» [7]. Определения ГОА существенно отличаются друг от друга по локализации процесса и количеству пораженных суставов при отсутствии строгих требований к подсчету.

ГОА чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами [8]. Повышенная частота ГОА или более высокий риск его прогрессирования были связаны с возрастом во всех исследованиях. Наследственность при ГОА оценивается на уровне 42% [9].

На сегодняшний день под ГОА понимается вовлечение в патологический процесс трех и более групп суставов следующей локализации: КС, ТБС, мелкие суставы кистей (запястно-пястный сустав первого пальца, дистальные и проксимальные межфаланговые суставы), первый плюснефаланговый сустав, фасеточные суставы [10].

Сегодня актуальны разработка, внедрение и оценка с позиций доказательной медицины эффективных и безопасных активных соединений, ключевым механизмом действия которых при ГОА выступает блокада структурных изменений на самых ранних этапах их формирования с улучшением биологических, структурно-механических свойств и функций тканей сустава. Данную группу активных соединений относят к средствам, применяемым при ОА и модифицирующим заболевание (модифицирующие заболевание препараты против остеоартрита — disease modifying anti-osteoarthritis drugs, DMOADs), которые также называют хондропротекторами: хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), а также модифицирующие заболевание вспомогательные средства (disease-modifying adjunctive therapy, DMAT), к которым относится неденатурированный коллаген 2-го типа (НК-II) [11].

Целью настоящего обзора медицинской литературы была оценка современного состояния решения проблем диагностики ГОА с учетом генетических факторов, его фено- и эндотипирования, раскрытия молекулярного патогенеза ГОА, возможностей применения мультимодального подхода к терапии ГОА с учетом данных доказательной медицины по препаратам группы DMOADs при ОА в целом и ГОА в частности.

ПРЕДИКТОРЫ И ПРОБЛЕМА ФЕНО- И ЭНДОТИПИРОВАНИЯ ГОА

Сегодня к ОА следует относиться как к системному заболеванию, учитывая индивидуальные факторы пациента, такие как генетика, воспалительная реакция и образ жизни. Количественная генетика занимается изучением непрерывных фенотипов и выдвигает гипотезу о том, что сотни генов участвуют в изменчивости фенотипа.

По данным систематического обзора из 30 исследований с четким определением ГОА, локализация ОА в межфаланговых суставах кисти рук всегда включались в определения ГОА. В 18 исследованиях в 100% случаев включали локализацию ОА в суставах кисти рук, 16 из 18 исследований — КС, 12 из 18 исследований — в ТБС и 7 из 18 исследований — в суставах позвоночника на любом из уровней или нижних конечностей [5].

В результате появились две группы схожих и непоследовательных определений: ГОА суставов кисти и ОА кисти с крупным суставом. ГОА определялся как поражение трех или более суставов кисти или трех или более суставов кисти с узлами Гебердена (или без них), а в некоторых источниках требовалась двусторонняя локализация. ОА суставов кисти с ОА крупного сустава (КС и/или ТБС) обычно предполагал вовлечение в патологический процесс дистальных межфаланговых суставов или сустава большого пальца кисти с ОА КС или ТБС.

В когортном исследовании, проведенном в г. Ульм (Германия), ГОА определялся как поражение по крайней мере одного сустава большого пальца кисти, по крайней мере двух дистальных или проксимальных межфаланговых суставов в дополнение к пораженному ТБС или КС. У пациентов с ОА ТБС в 82% и с ОА КС — в 87% случаев отмечено вовлечение в процесс контралатерального сустава, а в 27% случаев — ГОА. ГОА чаще встречается у пациентов с ОА КС (35%) по сравнению с ОА ТБС (19%). ГОА у женщин обнаруживался в 2 раза чаще, чем у мужчин, кроме того, его частота была высокой у пациентов старше 65 лет [12].

В исследовании GARP (the Genetics OsteoArthritis and Progression study — Генетическое исследование остеоартрита и его прогрессирования) ГОА определялся как рентгенологическое поражение нескольких суставов кисти рук или двух из четырех локализаций (кости, суставы шейного или поясничного отдела позвоночника, КС или ТБС) и по крайней мере одним локусом симптоматического поражения. ГОА чаще встречался у состоящих в браке по сравнению с незамужними пациентками (aOR 2,0, 95% ДИ 1,3–3,3), у которых наступила менопауза до 45 лет, по сравнению с возрастом 45–52 лет (aOR 2,6, 95% ДИ 1,5–4,5), при гистерэктомии и овариэктомии (aOR 1,5–1,8) и при избыточной массе тела и ожирении (aOR 1,9–2,1). ГОА отрицательно связан с курением (aOR 0,7; 95% ДИ 0,4–1,0) и реже обнаруживался у высоких людей (рост выше 180 см) по сравнению с низкими (ниже 160 см). Физически тяжелые работы были связаны с появлением ГОА только у мужчин — для мужчин aOR 2,5; 95% ДИ 1,2–5,3; для женщин aOR 1,3; 95% ДИ 0,6–2,8 [13].

В исследовании GOGO с рентгенологическим фенотипированием субъектов с ГОА клинический фенотип, облегчавший идентификацию участников с рентгенологически подтвержденным ОА (2-я степень по Келлгрону — Лоуренсу), включал три сустава кисти, расположенные с двух сторон, и по крайней мере одним из них был дистальный межфаланговый сустав, причем два из трех пораженных суставов входили в одну группу (дистальный межфаланговый сустав, проксимальный межфаланговый или запястно-пястный суставы). У больных с рентгенологически подтвержденным ОА суставов кисти частота рентгенологически подтвержденного ОА других локализаций была самой высокой в КС (51%) и позвоночнике (54%) и реже в ТБС (25%) [4].

В анализе генов-кандидатов в области 2q33.3 при семейном ГОА с ранним началом обнаружены два многообещающих варианта — *NRP2* с.1938-21T>C и *IDH1* с.933-28C>T. *IDH1* способствует синтезу никотинамидадениндинуклеотидфосфата для антиоксидантных систем, защищающих хондроциты от окислительного стресса и старения [14]. Ген нейропилина 2 (*NRP2*) кодирует ко-рецептор фактора роста эндотелия сосудов 165 (VEGF 165) — это важный компонент эндохондрального окостенения. VEGF и его рецепторы экспрессируются в суставном хряще (СХ) при ОА, стимулируя выработку матриксных металлопротеиназ (ММП), разрушающих экстрацеллюлярный матрикс. В гене *NRP2* были обнаружены два новых варианта: ок.941A>C и ок.1938-21T>C. Носители хотя бы одного аллеля риска варианта *NRP2* с.1938-21T>C имели высокий риск 2,1 (95% ДИ 1,1–4,1, $p = 0,032$) развития рентгенологически подтвержденного ГОА [15].

Открытым на сегодняшний день остается вопрос о фено- и эндотипировании ОА, в частности ГОА, в связи с накоплением данных о клинко-инструментальных и биологических маркерах для каждого фено- и эндотипа, разработкой классификации фено- и эндотипов ОА.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГОА, ЗНАЧЕНИЕ НЕОАНГИОГЕНЕЗА И НЕОИННЕРВАЦИИ

Патофизиология невоспалительного артрита в основном механическая, но клеточные и биохимические процессы также изменяют медленный процесс ремоделирования хряща (избыточная дегенерация, меньшая регенерация и аномальное ремоделирование). Для ОА характерно хроническое вялотекущее воспаление в пораженном суставе и системное, в том числе за счет воспаления в жировой ткани у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Хроническое воспаление при ОА связано с активацией врожденного иммунитета в хондроцитах, что обусловлено сильной активацией путей NF- κ B, MAPK и PI3K (фосфоинозитид-3-киназы) и приводит к выработке провоспалительных цитокинов, ферментов, разрушающих ткани, и компонентов воспаления [16]. Все молекулярные пути патогенеза ОА сходятся на одних и тех же внутриклеточных провоспалительных сигнальных путях. Воспалительный процесс поражает синовиальную оболочку еще до начала деградации СХ. На уровне костно-хрящевой морфологической единицы усиливается ремоделирование субхондральной кости (СК), что приводит к склерозу. При ГОА системное и суставное воспаление может привести к внутрисуставному перераспределению энергии в трех тканях: СХ, синовиальной оболочке и СК, что оказывает пагубное воздействие на СХ, так как синовиальная оболочка при воспалении потребляет значительное количество энергии, а СК подвергается проанаболическому склерозирующему процессу. В хондроцитах при ОА обнаруживаются митохон-



дриальные нарушения, при которых снижается выработка аденозинтрифосфата (АТФ), в то время как гликолитический путь активируется. Снижение экспрессии АМРК (АМФ-активируемой протеазы) — ключевого фермента клеточной генерации АТФ — сопровождалось увеличением его экспрессии в клетках периферической крови пациентов [17].

В исследованиях [18,19] показана существенная роль неиннервации в возникновении патофизиологии боли при ОА и, вероятно, при ГОА, во взаимосвязи с неконтролируемым ангиогенезом, являющимся критическим событием синовиального воспаления и ремоделирования СК при ОА [18] (рис.).

Таким образом, патогенетические механизмы ГОА предполагают развитие различных системных состояний: метаболической дисфункции, хронического вялотекущего воспаления, нейропластической и нейропатической боли, которые требуют разработки мультимодального подхода к терапии ГОА.

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД И СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ГОА

В 2019 г. выполнен обзор данных метаанализов, посвященных разработке рекомендаций по лечению пациентов с ОА КС, ТБС и ГОА. Основные методы терапии ГОА включали образовательные и структурированные программы упражнений для пациентов. Терапия не рекомендована больным с любой коморбидной патологией и ГОА. Пациентам с ГОА с любой сопутствующей патологией условно рекомендовались вспомогательные средства для ходьбы и физические упражнения. Регулирование веса с помощью диеты с комплексом физических упражнений или без него было условно рекомендовано больным ГОА без сопутствующих состояний, желудочно-кишечных или сердечно-сосудистых заболеваний, а также хронической боли и/или депрессии. Контроль веса не рекомендуется людям с ограниченными физическими возможностями. Когнитивно-поведенческая терапия была рекомендована пациентам с хронической болью и/или депрессией. Неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), предпочтительно с добавлением ингибиторов протонной помпы (ИПП), и селективные НПВП условно рекомендованы больным ГОА без сопутствующих заболеваний и страдающим хронической болью и/или депрессией. У пациентов с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта использование пероральных НПВП ограничивается применением селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 или неселективных НПВП в сочетании с ИПП. НПВП с более благоприятным профилем безопасности могут применяться у пациентов с высоким риском при использовании минимально возможной дозы и максимально короткого курса лечения для облегчения симптомов. Современные рекомендации OARSI расширены и включают оценку эффективности и безопасности массажа, термотерапии, тейпирования, электромагнитной и лазерной терапии, блокады нервов, внутрисуставного введения плазмы, обогащенной тромбоцитами, внутрисуставной терапии стволовыми клетками, нескольких исследуемых препаратов группы DMOAD и широкого спектра нутрицевтиков [8].

В качестве золотого стандарта, предложенного регулирующими органами для квалификации агента как формирующего DMOAD-положительный эффект при ОА, рассматривается влияние активного соединения на рентгенологическое ССЦ на стандартных сериях рентгенограмм. Однако данное требование не соответствует современным знаниям о существующих фенотипах и эндотипах ОА, в том числе ГОА. Современная классификация DMOADs предполагает отнесение их к следующим группам:

- 1) DMOADs, замедляющие или вызывающие обратное развитие дегградации хряща;
- 2) DMOADs, уменьшающие синовиальное воспаление;
- 3) DMOADs, влияющие на ремоделирование СК;
- 4) DMOADs, ингибирующие адипокины [20].

К препаратам из группы DMOADs относится ХС — основной компонент внеклеточного матрикса СХ, является одной из наиболее часто используемых молекул для базисной терапии ОА. Описано несколько механизмов действия ХС с целенаправленным влиянием на ключевые звенья патогенеза ГОА [21]. К препаратам из группы DMOADs относят ГС, который во многих клинических исследованиях продемонстрировал симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие [22]. В исследованиях все чаще регистрируется болезнь-модифицирующий эффект НК-II при ОА, основанный на формировании иммунной толерантности, когда снижается системное воспаление и аутоиммунитет [23].

В таблице представлены данные рандомизированных клинических исследований, метаанализов и систематических обзоров для препаратов из группы DMOADs (ХС, ГС) и фармаконутрицевтика НК-II, в которых продемонстрированы противовоспалительный, обезболивающий, структурно- и болезнь-модифицирующий эффекты, что позволяет рассматривать данные препараты как перспективные для применения у пациентов с ГОА.

Следовательно, необходимо изучение потенциальной пользы и рисков терапии DMOADs и профилактики фармаконутрицевтиками в популяциях лиц с факторами риска ГОА, а также с различными фенотипами ГОА и связанными с ними расстройствами с точки зрения как симптоматического улучшения, так и прогрессирования дегградации СХ и развития ремоделирования СК с учетом системного воспаления и аутоиммунитета, прогрессирования процессов неоваскуляризации и неиннервации.

Таблица. Оценка перспектив эффективного применения препаратов DMOADS-терапии (ХС, ГС, НК-II) при ГОА (данные доказательной медицины) [таблица составлена авторами] / Assessment of prospects for effective use of DMOADS-therapy drugs (CS, GS, UC-II) in GOA (evidence-based medicine data) [table compiled by the authors]

Исследование	Методы	Участники и терапевтическое вмешательство	Методы оценки	Основные результаты	Фармакологический эффект
S. Reichenbach et al. (2007) [24]	МА, 5 РКИ	n = 1192 ОА КС и ТБС ХС/плацебо, без лечения, 6-132 недели	Минимальная ШСЦ Средняя ШСЦ	По параметру минимальная ШСЦ: средние различия в клиническом эффекте — 0,16 мм, 95% ДИ 0,08-0,24. По параметру средняя ШСЦ: преимущество ХС. Средние различия в клиническом эффекте — 0,23 мм, 95% ДИ 0,09-0,37	Структурно-модифицирующий эффект
C. Gabay et al. (2011) [25]	Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ	ОА суставов кисти (n = 162) ХС 800 мг/сут (n = 80)/плацебо (n = 82), 6 мес	Боль по ВАШ, функция суставов по FHOA	Более выраженное снижение боли и улучшение функции в суставах кистей у пациентов группы ХС по сравнению с группой плацебо (p = 0,016 и 0,008 соответственно). Статистически значимое уменьшение скованности только в группе ХС	Обезболивающий эффект, улучшение двигательной функции в суставах кисти
И. Ю. Торшин с соавт. (2020) [26]	МА, 8 РКИ	ОА КС и ТБС (n = 771, возраст — 53,6 ± 6,2 года) ХС (ХГ) (100 мг в/м первые 3 инъекции, с 4-й инъекции — по 200 мг в/м, через день, курс — 20-30 инъекций) в комплексной терапии ОА	Боль и функция по шкалам/индексам ВАШ, Лекена, WOMAC	Снижение боли по ВАШ — ХГ: на -28,3 мм, контроль: -11,6; p = 0,042; снижение боли по ВАШ ночью — ХГ: -20,1, контроль: -9,9; p = 0,05018, сидя или лежа (ХГ: -15,5, контроль: -7,6; p = 0,01656), при ходьбе (ХГ: -28,2, контроль: -17,0; p = 0,04957). Значимое снижение баллов индекса Лекена (ХГ: -4,3, контроль: -1,4; p = 0,0349) и суммарного индекса WOMAC (ХГ: -338,4, контроль: -219,8; p = 0,004), в т. ч. WOMAC «функция» (ХГ: -247,8, контроль: -96; p = 0,0027) и WOMAC «скованность» (ХГ: -25,4, контроль: -11,2; p = 0,0462)	Обезболивающий эффект, улучшение двигательной функции в суставах
J.-Y. Reginster et al. (2021) [27]	Обзор медицинской литературы за 1992-2020 гг.: РКИ, МА, систематические обзоры, обзоры медицинской литературы	ОА ТБС, КС и суставов кисти воХС в дозах 400 мг, 800 мг и 1200 мг в сутки/плацебо	Доказательная модель PICO: пациенты с ОА; ВАШ, индекс Лекена; потребление анальгетиков; утренняя скованность; самостоятельность при ходьбе; пробуждения ночью, межлодыжечное расстройство, оценка пациентом; экономическая оценка	воХС безопасен и эффективен при ОА ТБС, КС и суставов кисти; воХС сокращает использование НПВП и их побочные эффекты. воХС экономически эффективен в течение периода до 24 месяцев	Обезболивающий эффект, улучшение двигательной функции в суставах, структурно-модифицирующий эффект
O. Bruyere et al. (2008) [22] T. Towheed et al. (2005) [28] J.-Y. Reginster et al. (2007) [29]	3 группы МА и систематических обзоров	МА в обзоре Кокрейна, 2005 г. (20 РКИ); метаанализ J.-Y. Reginster (2007) ГС	ВАШ, WOMAC, индекс Лекена, оценка безопасности	ГС более эффективен, чем плацебо: 28% (изменение от исходного уровня) — уменьшение боли: стандартизованная средняя разница -0,61 [-0,95 до -0,28]; 21% (изменение от исходного уровня) — улучшение функции по индексу Лекена; стандартизованная средняя разница -0,51 [-0,96 до -0,05]; величина обезболивающего эффекта — 0,35 [0,14–0,56]; боль по WOMAC и функция по WOMAC ГС по сравнению с плацебо: величина эффекта 0,27 [0,12-0,43] и 0,33 [0,17-0,48] соответственно	Обезболивающий эффект, улучшение двигательной функции в суставах

A. B. Наумов с соавт. 2018 [30]	Открытое проспективное сравнительное исследование	ГОА: БНЧС + ОА КС II–III рентгенологической стадии по Келлгрену — Лоуренсу. Группа 1: интермиттирующая схема парентерального введения ХС — 2,0 мл через день № 20 и ГС — 3,0 мл через день № 2 Группа 2: стандартная терапия НПВП в режи- ме по потребности	ВАШ, WOMAC, EuroQol-5D, уровни глюкозы, АЛТ, АСТ, креатинина, СРБ в крови натошак	Группа 1: купирование боли в КС на 62%, превосходит эффект терапии НПВП более чем на 22%; купирование БНЧС на 69%, превосходит эффект терапии НПВП более чем на 23%; увеличение показателя качества жизни на 39% (против 8% в группе 2); снижение СРБ на 25%	Обезболивающий, противовоспалительный эффекты
Yang W. et al. (2021) [31]	Систематический обзор и сетевой МА	Анализ 28 РКИ у пациен- тов (n = 11 890). Группа 1: интермиттиру- ющая схема паренте- рального введения ХС — 2,0 мл через день № 20 и ГС — 3,0 мл через день № 20. Группа 2: стандартная терапия НПВП в режи- ме по потребности ХС, ГС, диацереин, ингиби- торы ММП, гидролизат коллагена, витамин Е, витамин D, ингибиторы индуцибельной NOS, доксациклин, неомы- ляемые соединения авокадо и сои, ГК, бифосфонаты, стронция ранелат, ликопелон	Регистр контро- лируемых испы- таний Кокрейна, MEDLINE, EMBASE, Web of Knowledge с начала и до ноя- бря 2018 г.: РКИ, оценивающие 12 классов DMOAD с не менее чем 12 месяцами наблюдения. Парный и сетевой метаанализы: боль, функция, мини- мальная ШСЦ или объем хряща, рент- генологическое прогрессирование и полная замена сустава; безопас- ность лекарств	ГС и ХС минимально улучшили структуру — минимальную ШСЦ или объем хряща: ГС — SMD 0,16; 95% ДИ [0,04, 0,28], ХС — SMD 0,21 [0,10, 0,32], симптомы — ГС: боль: -0,15 [-0,25, -0,05]; функция: -0,17 [-0,28, -0,07]; ХС — боль: -0,06 [-0,15, 0,03] и функция: -0,15 [-0,26, -0,03]. Стронций: улучшение структу- ры — минимальная ШСЦ или объем хряща: 0,20 [0,02, 0,38], витамин D — уменьшение сим- птомов — боль: -0,15 [-0,27, -0,03]; функция: -0,18 [-0,31, -0,06]. Доксациклин: благопри- ятный уровень эффективности, плохой профиль безопасности (отзыв: относительный сетевой риск 1,69 [1,03, 2,75]). Терапевтические эффекты дру- гих лекарств невыраженные	Для ГС и ХС показан статисти- чески значимый, но клинически сомнительный долгосрочный структурно- и сим- птом-модифици- рующие эффекты и благоприятные профили безопас- ности. Стронций улучшил структуру суставного хряща, витамин D умень- шал симптомы ОА. Доксациклин имел высокий рейтинг эффективности, но плохой профиль безопасности

Примечания. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; БНЧС — боль в нижней части спины; ВАШ — Визуальная аналоговая шкала; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; воХС — высокоочищенный хондроитин сульфат; ГК — глюкокортикоиды; мг/сут — миллиграмм в сутки; ДИ — доверительный интервал; МА — метаанализ; МРТ — магнитно-резонансная томография; ММП — матриксная металлопротеиназа; нБНЧС — неспецифическая боль в нижней части спины; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; СК — субхондральная кость; СРБ — С-реактивный белок; ТЭ — тотальное эндопротезирование; ХГ — Хондрогард®; ШСЦ — ширина суставной щели; FIHOA — функциональный индекс остеоартрита суставов кисти (the Functional Index for Hand OA); GSS — гистопатологическая шкала синовита; NOS — синтаза оксида азота; PICO — метод формулировки проблемы в конкретной клинической практике (patient or population — пациент или популяция, intervention — вмешательство, comparison — сравнение, outcomes — исходы); SMD — стандартизованная разность средних (standardised mean difference); SYSADOA — симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis); WOMAC — индекс активности ОА университета Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index); SF-36 — короткая форма опросника качества жизни пациента (The Short Form-36).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, к ГОА следует относиться как к системному заболеванию, учитывая индивидуальные факторы риска пациента, такие как генетика, воспалительная реакция и образ жизни. Медицинская помощь контингенту пациентов с ГОА должна быть целостной и персонализированной, включающей препараты из группы DMOADs со структурно-/болезнь-модифицирующим и симптом-модифицирующим действием — например, высокоочищенный ХС Хондрогард® и фармаконутрицевтик Хондрогард® ТРИО, содержащий в одной порции суточные дозы ХС, ГС и НК-П для нутритивной поддержки пациентов. **ЛВ**

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

- Wong A., Samartzis D., Maher Ch. The global burden of osteoarthritis: past and future perspectives, 2023; 5 (9): E496-E497. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00207-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00207-2).

- Чилилов А. М., Оськов Ю. И., Зеленова О. В., Абрамов С. И. Анализ эпидемиологических показателей остеоартрозов по данным форм государственного статистического наблюдения за период 2017-2021 гг. в Российской Федерации. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023; 2: 123-142.
Chililov A. M., Oskov Yu. I., Zelenova O. V., Abramov S. I. Analysis of epidemiological indicators of osteoarthritis according to the given forms of state statistical observation for the period 2017-2021 in the Russian Federation. Current problems of health care and medical statistics. 2023; 2: 123-142. (In Russ.) DOI: 10.24412/2312-2935-2023- 2-123-142.
- Driban J., Sitler M., Barbe M., Balasubramanian E. Is osteoarthritis a heterogeneous disease that can be stratified into subsets? Clin. Rheumatol. 2010; 29 (2): 123-131. DOI: 10.1007/s10067-009-1301-1.
- Kraus V., Jordan J., Doherty M., Wilson A., Moskowitz R., Hochberg M., Loeser R., Hooper M., Renner J., Crane M., et al. The Genetics of Generalized Osteoarthritis (GOGO) study: study design and evaluation of osteoarthritis phenotypes. Osteoarthritis Cartilage. 2007; 15 (2): 120-127. DOI: 10.1016/j.joca.2006.10.002.
- Nelson A., Smith M., Golightly Y., Jordan J. "Generalized osteoarthritis": a systematic review. Semin. Arthritis Rheum. 2014; 43 (6): 713-720. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.12.007.
- Kellgren J., Moore R. Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. British medical journal. 1952; 1 (4751): 181-187.

7. Bannuru R., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019; 27: 1578-1589. doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011.
8. Grotle M., Hagen K., Natvig B., Dahl F., Kvien T. Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. *J. Rheumatol*. 2008; 35 (4): 677-684. Epub 2008 Feb 15. PMID: 18278832.
9. Felson D., Couropmitree N., Chaisson C., Hannan M., Zhang Y., McAlindon T., et al. Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis Rheum*. 1998; 41 (6): 1064-1071. DOI: 10.1002/1529-0131(199806)41:6<1064::AID-ART13>3.0.CO;2-K.
10. Nelson A., Golightly Y., Renner J., Schwartz T., Kraus V., Helmick C., Jordan J. Brief report: differences in multijoint symptomatic osteoarthritis phenotypes by race and sex: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum*. 2013; 65 (2): 373-377. DOI: 10.1002/art.37775.
11. Oo W., Little Ch., Duong V., Hunter D. The Development of Disease-Modifying Therapies for Osteoarthritis (DMOADs): The Evidence to Date. *Drug Des. Devel. Ther*. 2021; 15: 2921-2945. DOI: 10.2147/DDDT.S295224.
12. Gunther K., Sturmer T., Sauerland S., Zeissig I., Sun Y., Kessler S., et al. Prevalence of generalized osteoarthritis in patients with advanced hip and knee osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. *Ann. Rheum. Dis*. 1998; 57 (12): 717-723. DOI: 10.1136/ard.57.12.717.
13. Riyazi N., Rosendaal F., Slagboom E., Kroon H., Breedveld F., Kloppenburg M. Risk factors in familial osteoarthritis: the GARP sibling study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16 (6): 654-659. DOI: 10.1016/j.joca.2007.10.012.
14. Kil I., Huh T., Lee Y., Lee Y., Park J. Regulation of replicative senescence by NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase. *Free Radic. Biol. Med*. 2006; 40 (1): 110-119. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.021.
15. Gluzman-Poltorak Z., Cohen T., Herzog Y., Neufeld G. Neuropilin-2 is a receptor for the vascular endothelial growth factor (VEGF) forms VEGF-145 and VEGF-165 [corrected]. *J. Biol. Chem*. 2000; 275 (24): 18040-18045. DOI: 10.1074/jbc.M909259199.
16. Herrero-Beaumont G., Pérez-Baos S., Sánchez-Pernaute O., et al. Targeting chronic innate inflammatory pathways, the main road to prevention of osteoarthritis progression. *Biochem Pharmacol*. 2019; 165: 24-32. DOI: 10.1016/J.BCP.2019.02.030.
17. Gratal P., Lamuedra A., Medina J., et al. Purinergic system signaling in meta-inflammation-associated osteoarthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2022. DOI: 10.3389/FMED.2020.00506.
18. Минасов Т. Б., Сарвилина И. В., Лула А. М., Громова О. А., Назаренко А. Г., Загородний Н. В. Ремоделирование субхондральной кости и неоангиогенез при декомпенсированной форме остеоартрита: эволюция терапевтического таргетирования. *ПМЖ*. 2023; 8: 8-14.
19. Bonnet C., Walsh D. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44 (1): 7-16. DOI: 10.1093/rheumatology/keh344.
20. Gao J., Xia Z., Mary H., Joseph J., Luo J., Joshi N. Overcoming barriers for intra-articular delivery of disease-modifying osteoarthritis drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2022; 43 (3): 171-187. DOI: 10.1016/J.TIPS.2021.12.004.
21. Martel-Pelletier J., Kwan Tat S., Pelletier J. Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18 Suppl 1: S7-11. DOI: 10.1016/j.joca.2010.01.015.
22. Bruyere O., Burlet N., Delmas P., et al. Evaluation of Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis Using the GRADE System. *BMC Musculoskelet. Dis*. 2008; 16 (9): 165. DOI: 10.1186/1471-2474-9-165.
23. Сарвилина И. В., Лула А. М., Громова О. А. Новая фармаконутрицевтическая композиция для антиген-специфической профилактики и вспомогательной терапии костно-мышечных заболеваний. *ПМЖ*. 2023; 2: 44-50.
Sarvilina I. V., Lila A. M., Gromova O. A. A new pharmaconutraceutical composition for antigen-specific prevention and adjunctive therapy of musculoskeletal diseases. *RMZh*. 2023; 2: 44-50. (In Russ.)
24. Reichenbach S., Sterchi R., Scherer M., Trelle S., Bürgi E., Bürgi U., Dieppe P., Jüni P. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann. Intern. Med*. 2007; 17; 146 (8): 580-590. DOI: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00009.
25. Gabay C., Medinger-Sadowski C., Gascon D., Kolo F., Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (11): 3383-3391. DOI: 10.1002/art.30574.
26. Торшин И. Ю., Лула А. М., Наумов А. В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогад. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (4): 388-399.
Torshin I. Yu., Lila A. M., Naumov A. V., et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2020; 13 (4): 388-399. (In Russ.) DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066.
27. Reginster J.-Y., Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin. Exp. Res*. 2021; 33 (1): 37-47. DOI: 10.1007/s40520-020-01643-8.
28. Towheed T., Maxwell L., Anastassiades T., et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2005; 2: CD002946. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
29. Reginster J.-Y., Bruyere O., Neuprez A. Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology*. 2007; 46 (5): 731-735. DOI: 10.1093/RHEUMATOLOGY/KEM026.
30. Наумов А. В., Шаров М. Н., Ховасова Н. О., Прокофьева Ю. С. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов. *ПМЖ*. 2018; 4 (II): 47-54.
Naumov A. V., Sharov M. N., Hovasova N. O., Prokofieva Y. S. Results of application of intermittent scheme of parenteral administration of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in start therapy of chronic pain in joints and back in comorbid patients. *RMZh*. 2018; 4 (II): 47-54. (In Russ.)
31. Yang W., Sun C., He S., Chen J., et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis-systematic review and network meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med*. 2021; 36 (7): 2085-2093. DOI: 10.1007/s11606-021-06755-z.

Сведения об авторах:

Сарвилина Ирина Владиславовна, д.м.н., клинический фармаколог, генеральный директор, Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Новомедицина»; Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74; isarvilina@mail.ru

Назаренко Антон Герасимович, д.м.н., профессор РАН, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10; cito@cito-priorov.ru

Минасов Тимур Булатович, д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии с курсом института дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; m004@yandex.ru

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; unesco.gromova@gmail.com

Information about the authors:

Irina V. Sarvilina, Dr. of Sci. (Med.), clinical pharmacologist, Director General, "Novomeditina Medical Center" Limited Liability Company; 74, Sotsialisticheskaya str., Rostov-on-Don, 344002, Russia; isarvilina@mail.ru

Anton G. Nazarenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N. N. Priorov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Priorova str., Moscow, 127299, Russia; cito@cito-priorov.ru

Timur B. Minasov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics with the course of the Institute of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Lenina str.; Ufa, 450008, Russia; m004@yandex.ru

Olga A. Gromova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Federal Research Center Computer Science and Control of the Russian Academy of Sciences, 44 b. 2 Vavilova str., Moscow, 119333, Russia; unesco.gromova@gmail.com

Поступила/Received 02.11.2024

Поступила после рецензирования/Revised 25.11.2024

Принята в печать/Accepted 28.11.2024

Комплексная терапия атопического дерматита: опыт применения лечебной косметики

Е. Е. Сидоренко¹✉

Н. Ю. Якушкина²

И. Ю. Меркулова³

Ф. Ю. Макаров⁴

А. В. Уракова⁵

Н. Н. Казанчи⁶

Е. В. Константинова⁷

Ю. И. Калинина⁸

А. А. Полешук⁹

Т. Н. Поляева¹⁰

А. В. Пришляк¹¹

А. А. Романенкова¹²

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, liza_11.94@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9954-2920>

² Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева, Орёл, Россия, atanorel@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0953-583X>

³ Медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия, irina@merkulovamed.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5849-1891>

⁴ Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия, felo1974@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-5442-605X>

⁵ Центр лечебной косметики «Даная» имени Т. А. Корчевой, Москва, Россия, kirilenkoav_med@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6254-7469>

⁶ Городская поликлиника № 11 города Краснодара, Краснодар, Россия, nafat@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-7800-2531>

⁷ Городская больница № 40, Санкт-Петербург, Россия, klivija2007@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8119-6436>

⁸ Клинический кожно-венерологический диспансер, Омск, Россия, Dr.dermakalinina@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-4948-1984>

⁹ Клинический кожно-венерологический диспансер, Омск, Россия, Nastena.8707@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-5591-4756>

¹⁰ Клинический кожно-венерологический диспансер, Омск, Россия, tata-77list@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3512-0411>

¹¹ Клиника Пирогова, Санкт-Петербург, Россия, anutochka2112@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-9696-9635>

¹² Городская поликлиника № 10, Краснодар, Россия, romanenkovanastasia@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-7667-5276>

Резюме

Введение. В настоящее время применению лечебной косметики отводится особая роль в терапии хронических дерматозов. С учетом того что терапия таких заболеваний, как экзема и атопический дерматит, преимущественно является наружной, постоянно проводится поиск средств и методов, которые бы при высокой эффективности обладали безопасностью, хорошей переносимостью при длительном применении. Базовыми наружными лекарственными средствами являются топические глюкокортикостероиды, но их применение в течение длительного времени неприемлемо ввиду возможного развития местных и системных побочных эффектов. Так как ксероз и нарушения эпидермального барьера ухудшают всасывание наружных глюкокортикостероидов и препятствуют их проникновению в дерму, где преимущественно происходят инфильтрация и выработка провоспалительных цитокинов, необходимо назначение терапии эмолентами с первого дня лечения как дополнение к основному лечению. Целостность и достаточная степень увлажненности рогового слоя, которая достигается за счет данных средств, способствуют увеличению проницаемости для наружных глюкокортикостероидов и, в свою очередь, более выраженному эффекту. Атопический дерматит и экзема относятся к хроническим зудящим дерматозам, при которых одними из ключевых звеньев патогенеза выступают нарушения барьера кожи и иммуноопосредованное воспаление. Принимая во внимание определенную роль нарушений эпидермального барьера в развитии атопического дерматита и экземы, базовой является наружная терапия в виде увлажняющих и оживляющих средств.

Цель работы. Изучить эффективность лечебной косметики в виде комбинации геля для душа и крема для сухой и чувствительной кожи в комплексной терапии пациентов с хроническими зудящими дерматозами (атопический дерматит и экзема). В проспективном многоцентровом исследовании приняли участие 77 пациентов с установленным диагнозом атопический дерматит и экзема, в том числе 51 женщина и 26 мужчин.

Заключение. Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую эффективность совместного применения геля для душа и крема для сухой и чувствительной кожи в комплексной терапии «атопический дерматит» и «экзема».

Ключевые слова: эпидермальный барьер, атопический дерматит, экзема, эмоленды

Для цитирования: Сидоренко Е. Е., Якушкина Н. Ю., Меркулова И. Ю., Макаров Ф. Ю., Уракова А. В., Казанчи Н. Н., Константинова Е. В., Калинина Ю. И., Полещук А. А., Поляева Т. Н., Пришляк А. В., Романенкова А. А. Комплексная терапия атопического дерматита: опыт применения лечебной косметики. *Лечащий Врач*. 2024; 12 (27): 94-100. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.014>

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

Complex therapy of atopic dermatitis: experience of using therapeutic cosmetics

Elizaveta E. Sidorenko¹✉

Natalya Yu. Yakushkina²

Irina Yu. Merkulova³

Feliks Yu. Makarovs⁴

Anna V. Urakova⁵

Nafiset N. Kazanchi⁶

Elena V. Konstantinova⁷

Yuliya I. Kalinina⁸

Anastasiya A. Poleshchuk⁹

Tatyana N. Polyeva¹⁰

Anna V. Prishlyak¹¹

Anastasiya A. Romanenkova¹²

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, liza_11.94@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9954-2920>

² I. S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia, atanorel@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0953-583X>

³ Reaviz Medical University, Moscow, Russia, irina@merkulovamed.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5849-1891>

⁴ Regional Consulting and Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russia, felo1974@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-5442-605X>

⁵ Center of therapeutic cosmetics "Danaya" named after T. A. Korcheva, Moscow, Russia, kirilenkoav_med@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6254-7469>

⁶ City polyclinic No. 11 of Krasnodar, Krasnodar, Russia, nafat@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-7800-2531>

⁷ City Hospital No. 40, St. Petersburg, Russia, klivija2007@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8119-6436>

⁸ Clinical Skin and Venereological Dispensary, Omsk, Russia, Dr.dermakalinina@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-4948-1984>

⁹ Clinical Skin and Venereological Dispensary, Omsk, Russia, Nastena.8707@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-5591-4756>

¹⁰ Clinical Skin and Venereological Dispensary, Omsk, Russia, tata-77list@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3512-0411>

¹¹ Pirogov Clinic, St. Petersburg, Russia, anutochka2112@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-9696-9635>

¹² City Polyclinic No. 10, Krasnodar, Russia, romanenkovastasia@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-7667-5276>

Abstract

Background. Currently, to the use of medicinal cosmetics is given a special role in the therapy of chronic dermatoses. Taking into account the fact that the treatment of diseases such as eczema and atopic dermatitis is predominantly external, a constant search is being carried out for means and methods that, while highly effective, would be safe and well tolerated with long-term use. The basic external drugs are topical glucocorticosteroids, but their use over a long period of time is unacceptable due to the possible development of local and systemic side effects. Atopic dermatitis and eczema are chronic itchy dermatoses, in which one of the key links in the pathogenesis is skin barrier disorders and immune-mediated inflammation. Since xerosis and epidermal barrier disorders impair the absorption of external glucocorticosteroids and prevent their penetration into the dermis, where infiltration and production of proinflammatory cytokines predominantly occurs, it is necessary to prescribe emollient therapy from the first day of treatment as an adjunct to the main treatment. The integrity and sufficient degree of hydration of the stratum corneum, which is achieved through these agents, contribute to increased permeability for external glucocorticosteroids and, in turn, a more pronounced effect. Taking into account the certain role of epidermal barrier disorders in the development of atopic dermatitis and eczema, external therapy in the form of moisturizing and fattening agents is basic.

Objective. To study the efficacy of therapeutic cosmetics in the form of a combination of shower gel and cream for dry and sensitive skin in the complex therapy of patients with chronic pruritic dermatoses (atopic dermatitis and eczema). The prospective multicentre study included 77 patients diagnosed with atopic dermatitis and eczema, including 51 women and 26 men.

Conclusion. The results of the conducted study demonstrated high efficiency of the joint application of shower gel and cream for dry and sensitive skin in the complex therapy of atopic dermatitis and eczema.

Keywords: epidermal barrier, atopic dermatitis, eczema, emollients

For citation: Sidorenko E. E., Yakushkina N. Yu., Merkulova I. Yu., Makarov F. Yu., Urakova A. V., Kazanchi N. N., Konstantinova E. V., Kalinina Yu. I., Poleshchuk A. A., Polyeva T. N., Prishlyak A. V., Romanenkova A. A. Complex therapy of atopic dermatitis: experience of using therapeutic cosmetics. *Lechaschi Vrach*. 2024; 12 (27): 94-100. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.014>

Conflict of interests. Not declared.

В настоящее время применению лечебной косметики отводится особая роль в терапии хронических дерматозов [1]. Актуальностью проведенного исследования с использованием лечебной косметики Айсид является оценка ее совместного применения у пациентов с атопическим дерматитом (АтД) и экземой с первого дня в комбинации с наружными глюкокортикостероидами (ГКС) [2]. С учетом того что терапия таких заболеваний, как экзема и атопический дерматит, преимущественно является наружной, постоянно проводится поиск средств и методов, которые бы при высокой эффективности обладали безопасностью и хорошей переносимостью при длительном применении [3, 4]. Базовыми наружными лекарственными средствами являются топические ГКС, но их применение в течение длительного времени не приемлемо ввиду возможного развития местных и системных побочных эффектов, особенно в детском возрасте, поэтому лечение назначается непродолжительными курсами для быстрого купирования воспаления [5]. Долгое применение топических ГКС способствует выраженным изменениям эпидермального барьера и поддержанию реакций воспаления [6]. Так как ксероз и нарушения эпидермального барьера ухудшают всасывание наружных ГКС и препятствуют их проникновению в дерму, где преимущественно происходит инфильтрация и выработка провоспалительных цитокинов, необходимо назначение терапии эмолентами с первого дня лечения как дополнение к основной терапии. Целостность и достаточная степень увлажненности рогового слоя, которая достигается за счет данных средств, способствуют увеличению проницаемости для наружных ГКС и в свою очередь более выраженному эффекту [7].

Исследование, проведенное Philippe Msika и соавт. в 2008 г., на примере 86 пациентов, разделенных на две группы в зависимости от проводимой терапии (одна группа получала топические ГКС ежедневно, вторая — комплексное лечение, включающее эмоленты помимо топических ГКС с интервалом нанесения через день), позволило сделать вывод о возможности сокращения терапии наружными ГКС при их совместном использовании с эмолентами. Это было подтверждено лучшей динамикой по SCORAD и дерматологическому индексу качества жизни (КЖ), а также более быстрым разрешением лихенификации и экскориаций [8].

Подобное исследование было проведено R. Grimalt с соавт. в 2007 г. и продемонстрировало снижение использования топических ГКС средней и сильной степени активности на 7,5% у детей с тяжелым АтД [9]. Эмоленты — жиры и жироподобные вещества, увлажняющие и смягчающие кожу благодаря способности закрепляться в роговом слое. За счет неглубокого проникновения они не оказывают непосредственного влияния на живые клетки глубоких слоев дермы. Эмоленты универсальны, оказывают противовоспалительное, увлажняющее, липидовосполняющее, противозудное и антисептическое действие. Применение этих средств уменьшает сроки активной терапии и значительно удлиняет ремиссию. Их использование возможно как в монотерапии, так и в составе комплексного наружного лечения [10].

Как известно, внешний слой кожи — эпидермис состоит из пяти слоев (базальный, шиповатый, зернистый, блестящий, роговой). Именно роговой слой, состоящий из корнеоцитов и соединяющей их прослойки из липидов, играет ведущую роль в формировании эпидермального барьера, который в норме защищает кожу от внедрения микроорганизмов, аллергенов, токсинов, а также предотвращает трансэпидермальную потерю жидкости. Содержание керамидов и свободных жирных кислот в составе липидной прослойки —

40% и 35% соответственно, а холестерина — 25%, что является приемлемым для поддержания оптимального уровня увлажненности эпидермиса и препятствия потере влаги [11].

АтД и экзема относятся к хроническим зудящим дерматозам, при которых одними из ключевых звеньев патогенеза выступают нарушения барьера кожи и иммуноопосредованное воспаление. За последние годы доля данных дерматозов в структуре дерматологической патологии составила около 20%, и продолжается неуклонный прирост пациентов. За счет формирования зуда в качестве ведущего субъективного симптома, присутствующего перманентно, происходит дополнительное повреждение кожи и создание благоприятной среды для проникновения аллергенов, развития дополнительной сенсибилизации, повышаются риски присоединения вторичной инфекции и нарушения микробиома. При АтД и экземе из-за нарушений эпидермального барьера возникает такое состояние кожи, как ксероз, что ведет к потере белков — керамидов, клаудинов, филлагрина, снижению уровня антимикробных пептидов, изменениям микробиома кожи. При развитии ксероза возникает шелушение, раздражение, чувствительности кожи, усиливается зуд [12].

Принимая во внимание определенную роль нарушений эпидермального барьера в развитии АтД и экземы, базовой является наружная терапия в виде увлажняющих и обволакивающих средств [13]. Препаратом выбора может стать линия новых отечественных средств лечебной косметики Айсид. Благодаря своему составу косметическая линия Айсид не только восстанавливает эпидермальный барьер кожи, глубоко увлажняет и питает ее, но и препятствует развитию вторичной инфекции, а также активирует собственные механизмы регенерации кожи [14].

Лечебная липосомальная косметика Айсид используется для комплексного лечения и базового ухода за кожей при хронических дерматозах уже более 10 лет. Действующее вещество, являющееся основным компонентом, — антисептик стимулятор Дорогова (АСД) выступает биогенным модулятором обменных и иммунных процессов и применяется для лечения кожных заболеваний с 1952 г.

Для проникновения в более глубокие слои кожи и усиления эффекта АСД заключен в липосомальную форму — «микрoкoнтейнеры» размером 20–30 нм. Для приготовления липосом используются только природные липиды (фосфолипиды и жирные кислоты), которые не обладают токсичностью, не вызывают нежелательных иммунных реакций и которые под действием ферментов, присутствующих в организме, растворяются в глубоких слоях кожи, высвобождая свое содержимое — активный компонент АСД. АСД способствует синтезу собственного коллагена и эластина и репарации клеток кожи.

В состав Айсиды входят следующие ингредиенты: глицерин, оливковое масло, эфирное масло лаванды, коэнзим Q₁₀, вода особо высокой очистки с ионами серебра в различных пропорциях и концентрациях. Перечисленные компоненты косметики Айсид обладают комплексом патогенетически направленных механизмов воздействия на поврежденную кожу:

- снижают чувствительность рецепторов клеток к иммуноглобулину E;
- усиливают выработку интерферонов;
- подавляют синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1, 6 и 8, фактора некроза опухоли альфа), циклооксигеназы и простагландинов;
- вызывают повреждение клеточных стенок микроорганизмов и нарушение продукции их внутриклеточного белка;
- угнетают реакции перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов;
- защищают ДНК клеток кожи от повреждения.

Все эти механизмы обеспечивают антиаллергический, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, благодаря чему достигается снижение выраженности воспаления и эритемы, восстанавливается эпидермальный барьер.

Целью данного исследования было изучить эффективность лечебной косметики в виде комбинации геля для душа и крема для сухой и чувствительной кожи Айсид в комплексной терапии пациентов с хроническими зудящими дерматозами (АтД и экзема).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективном многоцентровом исследовании приняли участие 77 пациентов с установленным диагнозом АтД и экземы, в том числе 51 женщина и 26 мужчин.

Критерии включения в исследование:

- подписание пациентом информированного добровольного согласия;
- возраст старше 18 лет и моложе 65 лет;
- установленный диагноз АтД (локализованный или распространенный процесс на коже) или экземы в хронической стадии;
- сочетание применяемых средств лечебной косметики с базовой терапией.

Критерии не включения в исследование:

- верификация других сопутствующих кожных заболеваний;
- соматическая патология в стадии декомпенсации;
- беременность или лактация;
- аллергическая реакция на компоненты применяемой терапии в анамнезе;
- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

Средний возраст испытуемых был $39,58 \pm 16,1$ года (медиана 38 [25; 54], минимум 18, максимум 76 лет).

Все пациенты получали системное и наружное лечение согласно утвержденным Федеральным клиническим рекомендациям. В качестве наружной терапии пациенты обеих групп получали топические ГКС. Для уменьшения зуда и активности воспаления больным дополнительно назначался гель для душа и крем для сухой и чувствительной кожи Айсид: 2 раза в день (утром и вечером) на область высыпаний после регресса яркости островоспалительной реакции. Длительность лечения составила 30 дней.

Показатели эффективности терапии были зарегистрированы на 15-й и 30-й день. Для этого использовались шкала оценки тяжести атопического дерматита IGA (Investigator's global assessment — Глобальная оценка в помощь исследователю), на основании которой по 5-балльной шкале от 0 до 4 баллов отражается выраженность эритемы, утолщения (уплотнения) кожи и шелушения, где 0 баллов соответствует чистой коже, а максимальные 4 балла — тяжелому АтД.

Интенсивность зуда оценивалась при помощи 5D-шкалы ELMAN по 5 параметрам: продолжительность, степень, направление, степень нарушения трудоспособности и распределение зуда. Баллы по каждому из пяти разделов рассчитывались отдельно, а затем суммировались для получения общего балла по шкале 5D. Оценка по ней может варьировать от 5 (отсутствие зуда) до 25 (самый сильный зуд).

Динамика высыпаний отслеживалась с применением индекса РОЕМ (Patient Oriented Eczema Measure — Оценка выраженности экземы, ориентированная на пациента) на основании отзывов больных, индекс используется для оценки симптомов АтД и нарушений сна. В частности, оценивают частоту ощущений сухости, зуда, шелушения, нарушения сна в течение последней

недели. Варианты ответов: 0 — нет, 1 — 1-2 дня, 2 — 3-4 дня, 3 — 5-6 дней и 4 — каждый день, количество баллов варьируется от 0 до 28. Влияние дерматозов на КЖ оценивалось на основании опросника «Дерматологический индекс качества жизни» (ДИКЖ). Ежедневно пациенты заполняли дневники наблюдения, где отмечали наличие симптомов кожного зуда (в т.ч. ночного), новых высыпаний, влияние симптомов на повседневную активность. Безопасность терапии отслеживалась с помощью регистрации местных побочных реакций, дополнительно пациенты могли оставить комментарии о переносимости средств.

Оценивалось соответствие количественных показателей нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова (так как выборка составила 77 человек, $n > 50$).

Количественные показатели описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), медиального значения, 25% и 75% квартилей, минимального и максимального значений.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% ДИ для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера — Пирсона.

Для сравнительного анализа динамики показателей использовали критерий Уилкоксона (для количественных данных зависимых выборок) и критерий χ^2 -Пирсона (для категориальных данных). При уровне значимости $p < 0,05$ различия были статистически значимы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди всех 77 человек большинство составили женщины (51 человек, 66,2%; 95% ДИ 54,6-76,6), мужчин же было 26 человек (33,8%; 95% ДИ 23,4-45,4). В исследовании приняли участие пациенты из Ростова-на-Дону, Краснодар, Орла, Воронежа, Москвы, Санкт-Петербурга и Омска. В южном регионе проживали 34 человека (44,2%; 95% ДИ 32,8-55,9), в других регионах — 43 человека (55,8%; 95% ДИ 44,1-67,2). АтД взрослых был установлен у 36 человек (46,8% случаев; 95% ДИ 35,3-58,5), экзема в различных клинических формах — у 41 участника (53,2% случаев; 95% ДИ 41,5-64,7).

Проведен сравнительный анализ динамики IGA у всех 77 пациентов за 30-дневный период. Полученные данные представлены в табл. 1 и на рис. 1. Стоит отметить, что 18,2% пациентов наблюдали практически чистую кожу через 25 дней терапии, а через 30 дней таких больных уже было 66,2%, при этом кожа 19,5% опрошенных спустя 30 дней полностью очистилась от высыпаний. До лечения у 70,1% пациентов установлена средняя степень дерматита, а после проведения терапии на 30-й день ни один пациент не имел среднюю и тяжелую его степень.

При оценке интенсивности зуда по шкале 5D ELMAN средняя интенсивность зуда составила до лечения $22,6 \pm 6,9$, что может соответствовать очень сильной выраженности, спустя 15 дней терапии интенсивность уменьшилась почти в 1,5 раза и составляла уже $15,5 \pm 4,8$, а спустя 30 дней зуд практически отсутствовал и соответствовал среднему баллу $9,61 \pm 3,6$. Зуд не оказывал влияния на общение и досуг, не нарушал сон, не мешал выполнению домашней работы и не влиял на работу или учебу. Полученные результаты представлены в табл. 2 и на рис. 2.

При субъективной оценке пациентами тяжести АтД на основании частоты ощущений сухости, зуда, шелушения, нарушения сна до лечения по данным средних значений процесс преимущественно соответствовал средней степени тяжести, спустя 15 дней средние значения составили $8,6 \pm 4$, что также соответствовало средней степени тяжести, а через 30 дней терапии показатели достигли $3,48 \pm 2,9$, что

Таблица 1. Динамика IGA [таблица составлена авторами] / IGA dynamics [table compiled by the authors]

Параметр	1-й визит (1 день)	2-й визит (15 дней)	3-й визит (30 дней)
Чистая кожа – 0	0 (0%)	0 (0%)	15 (19,5%)
Практически чистая кожа – 1	0 (0%)	14 (18,2%)	51 (66,2%)
Легкая степень дерматита – 2	18 (23,4%)	52 (67,5%)	11 (14,3%)
Средняя степень дерматита – 3	54 (70,1%)	11 (14,3%)	0 (0%)
Тяжелая степень дерматита – 4	5 (6,5%)	0 (0%)	0 (0%)
p ₁₂	< 0,001*		
p ₂₃		< 0,001*	
p ₁₃	< 0,001*		

Примечание. * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию χ^2 Пирсона.



Различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Вилкоксона, где * сравнение между первым и вторым визитом, ** сравнение между вторым и третьим визитом, *** сравнение между первым и третьим визитом.

Рис. 1. Динамика IGA [предоставлено авторами] / IGA dynamics [provided by the authors]

может свидетельствовать о значительном снижении выраженности сухости, зуда, шелушения и отсутствии нарушений сна и оценке пациентами процесса как легкой степени тяжести. Полученные результаты представлены в табл. 3 и на рис. 3.

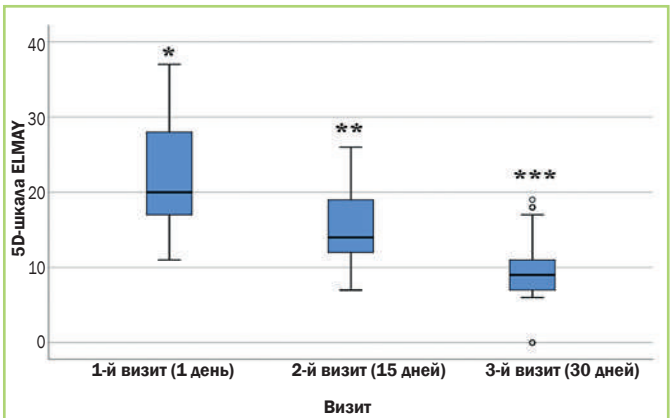
Влияние АтД и экземы на КЖ пациентов на основании опросника ДИКЖ до лечения можно охарактеризовать на основании средних значений $14,9 \pm 6,5$ (ДИ 13,5–16,5) как сильное нарушение КЖ из-за данных заболеваний, при этом максимальное значение составило 27 баллов. В процессе терапии на 15-й день значения $9,2 \pm 5,0$ (ДИ 8–10,3) оценивались как умеренное влияние на КЖ, в то время как через месяц терапии заболевания оно становилось незначительным на основании средних значений $3,83 \pm 3,6$ (ДИ 3–4,7). Полученные результаты представлены в табл. 4 и на рис. 4.

При анализе дневников пациентов можно отметить, что спустя 5 дней у большинства не наблюдалось появление новых высыпаний, а также выраженно снизилась интенсивность зуда, уменьшились шелушение и эритема. На основании комментариев пациентов, полученных во время терапии, можно сделать вывод о хорошей переносимости геля для душа и крема для сухой и чувствительной кожи Айсид, удобстве применения и улучшении качества кожи, а также об отсутствии побочных эффектов.

Таблица 2. Динамика уровня 5D-шкалы ELMAN [таблица составлена авторами] / ELMAN 5D scale level dynamics [table compiled by the authors]

Параметр	1-й визит (1 день)	2-й визит (15 дней)	3-й визит (30 дней)
M ± SD	22,6 ± 6,9	15,5 ± 4,8	9,61 ± 3,6
Me [Q ₁ ; Q ₃]	20 [17; 28]	14 [12; 19]	9 [7; 11]
Min-max	11-37	7-26	0-19
95% ДИ	21,05-24,19	14,37-16,54	8,8-10,42
p ₁₂	< 0,001*		
p ₂₃		< 0,001*	
p ₁₃	< 0,001*		

Примечание. * – различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Вилкоксона.



Различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Вилкоксона, где * сравнение между первым и вторым визитом, ** сравнение между вторым и третьим визитом, *** сравнение между первым и третьим визитом.

Рис.2. Динамика 5D-шкалы ELMAN [предоставлено авторами] / ELMAN 5D Scale Dynamics [provided by the authors]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую эффективность совместного применения геля для душа и крема для сухой и чувствительной кожи Айсид в комплексной терапии АтД и экземы и по результатам наблюдений способствовали:

- быстрому регрессу субъективных ощущений;
- выраженной положительной динамике клинических проявлений за короткий промежуток времени;
- сохранению эффективности в течение всего периода наблюдения.

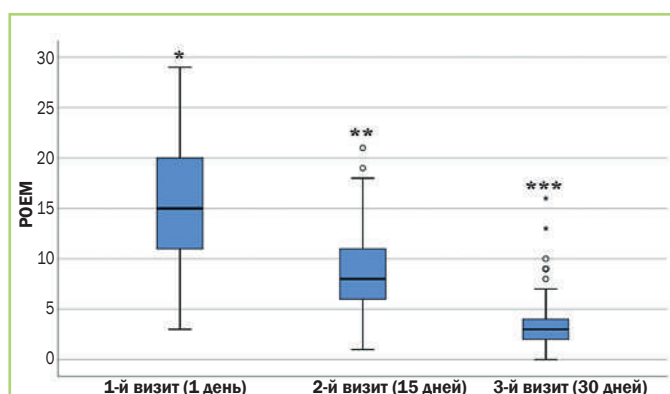
Полученные результаты подтверждают перспективность применения геля для душа и крема для сухой и чувствительной кожи Айсид в качестве комплексной терапии АтД и экземы.

Эффективность средств Айсид усиливается за счет сочетания активно действующего компонента (АСД) и эмоленов, который воздействует на несколько звеньев патогенеза, восстанавливает нарушенный эпидермальный барьер и при этом имеет высокий профиль безопасности, благодаря которому достигаются комплаентность пациентов к терапии и возможность длительного применения. **ЛВ**

Таблица 3. **Динамика уровня РОЕМ** [таблица составлена авторами] / POEM level dynamics [table compiled by the authors]

Параметр	1-й визит (1 день)	2-й визит (15 дней)	3-й визит (30 дней)
M ± SD	15,6 ± 5,9	8,6 ± 4	3,48 ± 2,9
Me [Q ₁ ; Q ₃]	15 [11; 20]	8 [6; 11]	3 [2; 4]
Min-max	3-28	1-21	0-16
95% ДИ	14,2-16,9	7,74-9,56	2,8-4,16
p ₁₂	< 0,001*		
p ₂₃		< 0,001*	
p ₁₃	< 0,001*		

Примечание. * — различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Вилкоксона.



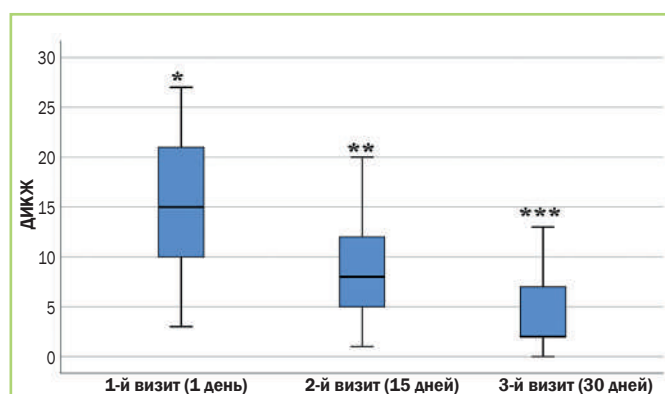
Различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Вилкоксона, где * сравнение между первым и вторым визитом, ** сравнение между вторым и третьим визитом, *** сравнение между первым и третьим визитом.

Рис.3. **Динамика уровня РОЕМ** [предоставлено авторами] / POEM dynamics [provided by the authors]

Таблица 4. **Динамика уровня ДИКЖ** [таблица составлена авторами] / Dynamics of DSQL level [table compiled by the authors]

Параметр	1-й визит (1 день)	2-й визит (15 дней)	3-й визит (30 дней)
M ± SD	14,9 ± 6,5	9,2 ± 5	3,83 ± 3,6
Me [Q ₁ ; Q ₃]	15 [10; 21]	8 [5; 12]	2 [2; 7]
Min-max	3-27	1-20	0-13
95% ДИ	13,5-16,5	8-10,3	3-4,7
p ₁₂	< 0,001*		
p ₂₃		< 0,001*	
p ₁₃	< 0,001*		

Примечание. * — различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Вилкоксона.



Различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Вилкоксона, где * сравнение между первым и вторым визитом, ** сравнение между вторым и третьим визитом, *** сравнение между первым и третьим визитом.

Рис.4. **Динамика уровня ДИКЖ** [предоставлено авторами] / DSQL dynamics [provided by the authors]

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. Катханова О. А. Эффективность применения и переносимость лечебной косметики «Айсид» у детей с аллергическими дерматозами. Эффективная фармакотерапия. 2012; 13: 44-49. EDN SJFGPB. Katkhanova O. A. Effectiveness of application and tolerability of therapeutic cosmetics "Aisida" in children with allergic dermatoses. Effektivnaya farmakoterapiya. 2012; 13: 44-49. EDN SJFGPB. (In Russ.)
2. Молочков А. В., Хлебникова А. Н. Возможности липосомальной косметики Айсид в лечении хронических дерматозов (обзор литературы). Альманах клинической медицины. 2014; 34: 85-90. EDN TFKLQD. Molochkov A. V., Khlebnikova A. N. Possibilities of liposomal cosmetics Aisida in the treatment of chronic dermatoses (literature review). Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2014; 34: 85-90. EDN TFKLQD. (In Russ.)
3. Сидоренко О. А., Анисимова Л. А. Эффективность применения средств лечебной косметики «Айсид» в наружной терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2012; 3: 107-109. EDN PCTYDL. Sidorenko O. A., Anisimova L. A. Effectiveness of application of means of therapeutic cosmetics "Aisida" in external therapy of acne. Vestnik dermatologii i venerologii. 2012; 3: 107-109. EDN PCTYDL. (In Russ.)

4. Снарская Е. С., Кряжева С. С. Инновационная липосомальная линия «Айсид» и ее место в дерматокосметологической практике. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011; 3: 8-11. EDN NUKIIP. (In Russ.) Snarskaya E. S., Kryazheva S. S. Innovative liposomal line "Aisida" and its place in dermatocosmetological practice. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei. 2011; 3: 8-11. EDN NUKIIP. (In Russ.)
5. Харчарик С., Эмер Д. Эмоленты как помощники кортикостероидной терапии в лечении кожных патологий. Косметика и медицина. 2015; 1: 40-46. EDN VDUZTL. Harcharik S., Ehmer D. Emollients as auxiliaries of corticosteroid therapy in the treatment of skin pathologies. Kosmetika i meditsina. 2015; 1: 40-46. EDN VDUZTL. (In Russ.)
6. Эмоленты в лечении атопического дерматита у детей. Педиатрическая фармакология. 2020; 6 (17): 569-570. EDN JWQKZZ. Emollients in the treatment of atopic dermatitis in children. Pediatricheskaya farmakologiya 2020; 6 (17): 569-570. EDN JWQKZZ. (In Russ.)
7. Невозинская З. А., Смолкина О. Ю., Корсунская И. М. Ксероз как основа дерматозов в пожилом возрасте. Клиническая дерматология и венерология. 2024; 23 (5): 592-596. <https://doi.org/10.17116/klinderma202423051592>. Nevozhinskaya Z. A., Smolkina O. Y., Korsunskaya I. M. Xerosis as the basis of dermatoses in the elderly. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2024; 23 (5): 592-596. <https://doi.org/10.17116/klinderma202423051592>. (In Russ.)
8. Круглова Л. С., Львов А. Н., Аравийская Е. Р. Практические вопросы применения эмолентов, содержащих модуляторы филагтрина, в ведении пациентов с атомическим дерматитом и ксерозом. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 87-94.

- Kruglova L. S., Lvov A. N., Araviskaya E. R. Practical issues of application of emollients containing filaggrin modulators in the management of patients with atopic dermatitis and xerosis. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik*. 2022; 1: 87-94. (In Russ.)
9. Хардикова С. А., Мартынова В. Г., Семченко Е. А. Применение косметических средств у пациентов с хроническими дерматозами (атопический дерматит, экзема). *Клиническая дерматология и венерология*. 2023; 22 (5): 601-605. <https://doi.org/10.17116/klinderma202322051601>.
- Khardikova S. A., Martynova V. G., Semchenko E. A. The use of cosmetics in patients with chronic dermatoses (atopic dermatitis, eczema). *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2023; 22 (5): 601-605. <https://doi.org/10.17116/klinderma202322051601>. (In Russ.)
10. Сидоренко О. А., Анисимова Л. А. Оценка клинической эффективности крем-геля для рук серии Айсиды при лечении экземы кистей. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012; 10 (3): 53-55.
- Sidorenko O. A., Anisimova L. A. Evaluation of clinical efficacy of cream-gel for hands of Aisida series in the treatment of hand eczema. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2012; 10 (3): 53-55. (In Russ.)
11. Stacey S. K., McEleney M. Topical Corticosteroids: Choice and Application. *Am Fam Physician*. 2021; 103 (6): 337-343. PMID: 33719380.
12. Msika P., De Bellivsky C., Piccardi N., Baudouin C., Chadoutaud B. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatr Dermatol*. 2008; 25 (6): 606-612. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2008.00783.x. PMID: 19067864.
13. Grimalt R., Mengeaud V., Cambazard F.; Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*. 2007; 214 (1): 61-67. DOI: 10.1159/000096915. PMID: 17191050.
14. Третьякова Е. И. Эмоленды в лечении и профилактике хронических воспалительных дерматозов. *Медицинский алфавит*. 2018; т. 1, 11 (348): 26-30. EDN YLHWPI.
- Tretyakova E. I. Emollients in the treatment and prevention of chronic inflammatory dermatoses. *Meditsinskiy alfavit*. 2018; Vol. 1, 11 (348): 26-30. EDN YLHWPI. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Сидоренко Елизавета Евгеньевна, ассистент кафедры кожных и венерических болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 344022, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119; liza_11.94@mail.ru

Якушкина Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева»; Россия, 302026, Орел, ул. Комсомольская, 95; atanorel@yandex.ru

Меркулова Ирина Юрьевна, ассистент кафедры внутренних болезней, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»; Россия, 107564, Москва, Краснобогатая ул., 2, к. 2; irina@merkulovamed.ru

Макаров Феликс Юрьевич, дерматовенеролог, Государственное автономное учреждение Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр»; Россия, 344000, Ростов-на-Дону, Пушкинская ул., 127; felo1974@gmail.com

Уракова Анна Владимировна, дерматовенеролог, косметолог, Общество с ограниченной ответственностью «Центр лечебной косметики «Даная» имени Т. А. Корчевой»; Россия, 127006, Москва, ул. Садовая-Каретная, 20, стр.1; kirilenkoav_med@mail.ru

Казанчи Нафисет Нурдиновна, дерматовенеролог; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 11 города Краснодар» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350002, Краснодар, ул. Садовая, 9; nafat@yandex.ru

Константинова Елена Владимировна, дерматовенеролог, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40»; Россия, 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9; klivija2007@mail.ru

Калинина Юлия Игоревна, дерматовенеролог, косметолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Омской области; Россия, 644001, Омск, ул. 5 Линия, 117А; Dr.dermakalinina@yandex.ru

Полешук Анастасия Александровна, дерматовенеролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Омской области; Россия, 644001, Омск, ул. 5 Линия, 117А; Nastena.8707@mail.ru

Поляева Татьяна Николаевна, дерматовенеролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Омской области; Россия, 644001, Омск, ул. 5 Линия, 117А; tata-77list@mail.ru

Пришляк Анна Владимировна, врач-дерматовенеролог, косметолог, Многопрофильный медицинский центр «Клиника Пирогова»; Россия, 199178, Санкт-Петербург, Васильевский Остров, Большой пр., 49-51, лит. А; anutochka2112@mail.ru

Романенкова Анастасия Алексеевна, дерматовенеролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 10»; Россия, 350020, Краснодар, ул. Коммунаров, 229; romanenkovananastasia@yandex.ru

Information about the authors:

Elizaveta E. Sidorenko, Assistant Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 119 Suvorova str. Rostov-on-Don, 344022, Russia; liza_11.94@mail.ru

Natalya Yu. Yakushkina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Immunology and Specialized Clinical Disciplines, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. S. Turgenev Orel State University; 95 Komsomolskaya str., Orel, 302026, Russia; atanorel@yandex.ru

Irina Yu. Merkulova, Assistant of the Internal Medicine Department, Private institution educational organization of higher education Medical University "Reaviz"; 2, b. 2 Krasnobogatyrskaya str., Moscow, 107564, Russia; irina@merkulovamed.ru

Feliks Yu. Makarov, dermatovenerologist, State Autonomous Institution of the Rostov Region Regional Consultative and Diagnostic Center; 127 Pushkinskaya str., Rostov-on-Don, 344000, Russia; felo1974@gmail.com

Anna V. Urakova, dermatovenerologist, cosmetologist, Center for therapeutic cosmetics "Danaya" named after T. A. Korcheva Limited Liability Company; 20, b. 1 Sadovaya-Karetnaya str., Moscow, 127006, Russia; kirilenkoav_med@mail.ru

Nafiset N. Kazanchi, dermatovenerologist; State Budgetary Healthcare Institution City Polyclinic No. 11 of Krasnodar of the Ministry of Health of the Krasnodar region; 9 Sadovaya str., Krasnodar, 350002, Russia; nafat@yandex.ru

Elena V. Konstantinova, dermatovenerologist, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution City Hospital No. 40; 9 Borisova str., Sestreretsk, St. Petersburg, 197706, Russia; klivija2007@mail.ru

Yuliya I. Kalinina, dermatovenerologist, cosmetologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region Clinical Skin and Venereological Dispensary of the Ministry of Health of the Omsk region; 117A 5 Liniya str., Omsk, 644001, Russia; Dr.dermakalinina@yandex.ru

Anastasiya A. Poleschchuk, dermatovenerologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region Clinical Skin and Venereological Dispensary of the Ministry of Health of the Omsk region; 117A 5 Liniya str., Omsk, 644001, Russia; Nastena.8707@mail.ru

Tatyana N. Polyayeva, dermatovenerologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Omsk region Clinical Skin and Venereological Dispensary of the Ministry of Health of the Omsk region; 117A 5 Liniya str., Omsk, 644001, Russia; tata-77list@mail.ru

Anna V. Prishlyak, dermatovenerologist, cosmetologist, Multidisciplinary medical Center Pirogov Clinic; 49-51, lit. A Bolshoy ave., Vasilievsky Island, St. Petersburg, 199178, Russia; anutochka2112@mail.ru

Anastasya A. Romanenkova, dermatovenerologist, State Budgetary Healthcare Institution City Polyclinic No. 10; 229 Kommunarov str., Krasnodar, 350020, Russia; romanenkovananastasia@yandex.ru

Поступила/Received 03.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 20.11.2024

Принята в печать/Accepted 25.11.2024

Анемия хронических заболеваний: связь с кардиоваскулярной патологией

С. А. Недомолкина¹ ✉А. А. Пашкова²О. В. Великая³С. В. Недомолкин⁴

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, svetavel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8332-0648>

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, apashkova@vrngmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2392-3134>

³ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, vgma-velikaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0769-8427>

⁴ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, s-nedomolkin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4016-2277>

Резюме

Введение. В XXI веке отмечается стремительный рост хронических неинфекционных заболеваний, приводящих к инвалидизации и смертности населения. Анемия является одной из самых частых сопутствующих патологий у пациентов кардиологического профиля и связана с повышенными рисками неблагоприятных исходов. Частота встречаемости анемии, как и сердечно-сосудистой патологии, с возрастом только увеличивается. По данным Всемирной организации здравоохранения, у каждого четвертого пациента с хроническим заболеванием выявляется сопутствующая анемия. Особое место при хронической патологии занимает анемия хронических заболеваний, стоящая на втором месте после железодефицитной анемии по частоте распространения. В развитии анемии хронических заболеваний отмечается активация иммунокомпонентных клеток и провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь оказывают биологические эффекты на метаболизм железа и регуляцию гемопоэза, уменьшая продолжительность жизни циркулирующих эритроцитов. Предполагается, что под действием усиленного эритрофагоцитоза макрофагами происходят гемореологические нарушения и ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Анемия отягощает течение сопутствующей патологии и способствует снижению работоспособности, когнитивной функции и выживаемости. Анемия является предиктором и фактором риска ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. Проведены поиск и анализ источников литературы в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed/MedLine, eLIBRARY. Поиск литературы проводился с использованием следующих ключевых слов на русском и английском языках: «анемия», «анемия хронических заболеваний», «ишемическая болезнь сердца», «инфаркт миокарда». Нами проанализированы публикации с 2013 по 2024 гг.

Заключение. В статье собраны современные литературные данные о кардиоваскулярных изменениях при анемии хронических заболеваний, рассматриваются возможные негативные влияния анемии на развитие ишемической болезни сердца, приводятся результаты современных исследований и их значение в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: анемия, анемия хронических заболеваний, кардиоваскулярные риски, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Недомолкина С. А., Пашкова А. А., Великая О. В., Недомолкин С. В. Анемия хронических заболеваний: связь с кардиоваскулярной патологией. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 101-106. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.015>

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

Anemia of chronic diseases: connection with cardiovascular pathology

Svetlana A. Nedomolkina¹ ✉

Anna A. Pashkova²

Olga V. Velikaya³

Sergei V. Nedomolkin⁴

¹ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, svetavel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8332-0648>

² Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, apashkova@vrngmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2392-3134>

³ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, vgma-velikaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0769-8427>

⁴ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, s-nedomolkin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4016-2277>

Abstract

Background. In the XXI century, there is a rapid increase of chronic non-communicable diseases, leading to population disability and mortality. Anaemia is one of the most frequent comorbidities in cardiac patients and is associated with increased risks of adverse outcomes. The incidence of anaemia, as well as cardiovascular disease, increases with age. According to the World Health Organization (WHO), one of four patients with a chronic disease has concomitant anemia. A special place in chronic pathology is occupied by anemia of chronic diseases, which is in second place after iron deficiency anemia in terms of frequency of spread. In the development of anemia of chronic diseases, activation of immunocomponent cells and proinflammatory cytokines is noted, which in turn have biological effects on iron metabolism and hematopoiesis regulation, reducing the life expectancy of circulating red blood cells. It is assumed that hemorheological disorders and remodeling of the cardiovascular system occur under the influence of enhanced erythrophagocytosis by macrophages. Anemia aggravates the course of concomitant pathology and contributes to a decrease in performance, cognitive function and survival. Anemia is a predictor and risk factor for cardiovascular remodeling.

Materials and methods. The analysis of literature sources in the database "Scopus", "Web of Science", "PubMed/MedLine", "eLibrary" were carried out. The literature search was conducted using the following keywords in Russian and English: "anemia", "anemia of chronic diseases", "coronary heart disease", "myocardial infarction".

Conclusion. We have analyzed publications from 2013 to 2024. It is a literature review of cardiovascular changes in anemia of chronic diseases, examines the possible negative effects of anemia on the coronary heart disease development, presents the results of modern research and their importance in practical healthcare.

Keywords: anemia, anemia of chronic diseases, cardiovascular risks, cardiovascular diseases, coronary heart disease

For citation: Nedomolkina S. A., Pashkova A. A., Velikaya O. V., Nedomolkin S. V. Anemia of chronic diseases: connection with cardiovascular pathology. *Lechaschi Vrach.* 2024; 12 (27): 101-106. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.015>

Conflict of interests. Not declared.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной бремени болезней в мире [1]. С 2010 по 2020 гг. на 18,7% увеличилось число смертей, связанных с ССЗ, что делает их причиной смерти номер один [2]. В дополнение к общепризнанным распространенным факторам риска ССЗ (гипертония, гиперлипидемия, ожирение, диабет, курение и употребление алкоголя) накапливающиеся наблюдательные исследования показали, что анемия связана с повышенным риском ССЗ [3].

Анемия является одной из самых частых сопутствующих патологий у пациентов кардиологического профиля и связана с повышенными рисками неблагоприятных исходов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), данной патологией страдает 1,62 млрд человек в мире [4]. Частота встречаемости анемии, как и сердечно-сосудистой патологии, с возрастом только увеличивается [5].

Согласно определению ВОЗ, анемия регистрируется у взрослых женщин при снижении концентрации гемоглобина ниже 12 г/дл, а у мужчин – ниже 13 г/дл [4]. Основными причинами анемии у пациентов кардиологического профиля принято считать анемию хронических заболеваний (АХЗ), анемию за счет гемодилюции, а также недостатка железа или

витаминов, нарушения продукции почек (уменьшение эритропоэтина), действия лекарств [6].

Анемия, возникающая у пациентов на фоне хронического заболевания (инфекционных и аутоиммунных болезней, при патологии почек, неоплазиях, воспалительных заболеваниях кишечника, ожирении, сахарном диабете, застойной сердечной недостаточности и хронических легочных заболеваниях) и продолжающаяся более 1-2 месяцев, обозначается как АХЗ, или анемия воспаления, цитокинопосредованная анемия. Для данного типа анемии характерно снижение уровня железа сыворотки крови с одновременным сочетанием достаточного его запаса в ретикулоэндотелиальной системе (РЭС). По частоте встречаемости АХЗ занимает 2-е место среди анемий (после железодефицитной – ЖДА) [7]. При наличии у пациента хронической сердечной недостаточности (ХСН) данный вид анемии является самым распространенным [8].

В настоящее время считается, что иммуноопосредованный механизм АХЗ, а именно цитокины и клетки РЭС, вызывают изменения в обмене железа, пролиферации эритроидных предшественников, продукции эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов. После открытия железорегу-

лирующего острофазового белка гепсидина подтвердилась связь развития АХЗ с иммунными нарушениями обмена железа. В результате цитокин-индуцированной воспалительной реакции (интерлейкина-6) увеличивается продукция гепсидина в печени, что приводит к снижению абсорбции железа в кишечнике и блокированию высвобождения железа из макрофагов. Нарушение обмена железа приводит к ослаблению пролиферативной активности эритроидных клеток и иммуноопосредованному снижению выработки эритропоэтина почками [9, 10].

При дифференциальной диагностике АХЗ важным отличием служит нормальное или пониженное ретикулярное число (редко — повышенное). Анемия чаще носит нормоцитарный и нормохромный характер [11].

Примерно в 20–40% случаев отмечается микроцитоз со средним объемом эритроцитов (MCV) менее 80 фл., но он не достигает таких цифр, как при ЖДА, и обычно MCV составляет более 72 фл. Гипохромия выявляется в 40–70% случаев АХЗ. Изменения формы и величины эритроцитов также возможны, но не столь значительны [12].

Для АХЗ характерна гипоферремия, которая коррелирует с тяжестью основного заболевания. Уровень ферритина при АХЗ повышен, а при сопутствующем дефиците железа снижается, но не бывает низким, как при ЖДА. Сочетание АХЗ с дефицитом железа отмечается в 27% случаев при хронических воспалительных заболеваниях, что довольно сложно распознать клинически. В этих случаях абсолютным или функциональным дефицитом железа у пациентов с ССЗ (ХСН и др.) можно считать уровень ферритина в сыворотке крови < 100 мкг/л или < 300 мкг/л, если насыщение трансферрина железом $< 20\%$, за отсутствие дефицита железа — показатель > 200 мкг/л [13]. Особенности данной диагностики можно найти в европейских рекомендациях 2021 г. [14], что согласуется с мнением российских экспертов [15].

Дифференциальная диагностика АХЗ и ЖДА имеет важное клиническое значение. Неправильная трактовка диагноза влечет неэффективную терапию железом и риск развития осложнений [16].

Вопрос коморбидности ИБС и АХЗ представлен в научной литературе немногочисленными источниками. Данные о распространении анемии у пациентов с ИБС в разных исследованиях сильно различаются и варьируют от 10% до 70% в зависимости от тяжести самой анемии и тяжести кардиоваскулярной патологии. Анемия распространена у 10–43% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и 30–70% пациентов с сердечной недостаточностью (СН) [3]. В 25% случаев анемия не является железодефицитной [5].

В исследовании E. Joosten и P. Lien частота встречаемости АХЗ достигает 70% у пожилых пациентов [17].

Ряд авторов отмечает, что заболевания с гемической или тканевой гипоксией могут инициировать клинические проявления ИБС, что, безусловно, заставляет воспринимать любую анемию у кардиологических больных какотягчающий фактор [5–8, 11]. АХЗ оказывает патологическое влияние за счет длительной постгипоксической вазодилатации и способствует гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), повышенному потреблению кислорода [11].

Несколько обсервационных исследований показали, что анемия связана с повышенным риском неблагоприятных

прогностических событий у пациентов с СН, ИБС, фибрилляцией предсердий и инсультом [18].

В популяционном исследовании ArIC-study (Atherosclerosis risk in Communities — «Риск атеросклероза в сообществах»), длившемся более 6 лет, было доказано на 13 883 пациентах без сердечно-сосудистой патологии, что снижение уровня гемоглобина повышает почти в 1,5 раза риск развития кардиоваскулярной патологии независимо от всех остальных факторов риска [16].

Существует гипотеза о том, что воспаление способствует развитию анемии у пациентов с ССЗ, что подтверждается недавно опубликованным исследованием CANTOS [19], но в нем не изучались различные типы анемии, что дало бы интересные новые результаты.

Основными направлениями современных исследований при изучении взаимовлияния анемии и ИБС являются хронические формы ИБС, пред- и постоперационные риски, ОКС и его исходы.

ВЛИЯНИЕ АНЕМИИ НА ХРОНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИБС И ИХ ИСХОДЫ

В последних рекомендациях по лечению ХСН анемию рассматривают как независимый фактор риска (ФР) тяжести заболевания и низкого качества жизни, возможной причины развития острой декомпенсации заболевания и увеличения частоты госпитализаций [15].

При наличии у пациентов с ХСН анемии летальный риск увеличивается в 2 раза даже при включении таких дополнительных ФР, как почечная дисфункция, тяжесть ХСН и других [8].

Китайские коллеги провели интересное двунаправленное исследование в двух выборках, чтобы изучить причинно-следственную связь между анемией и тяжелыми ССЗ, а также причинно-следственное влияние ССЗ на анемию. Было доказано, что существует двунаправленная причинно-следственная связь между анемией и ХСН [3].

По данным О. А. Ахунбаева, АХЗ встречается у 36,5% пациентов с ХСН, и ее частота увеличивается с повышением функционального класса. ГЛЖ и систолично-диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка достоверно чаще отмечаются у пациентов с ХСН и анемией. Ухудшение прогноза при наличии анемии автор связывает с гипоксией, ремоделированием желудочков, а также нейрогуморальной перестройкой и действием провоспалительных цитокинов. Возможно, анемия при ХСН не только посредник, но и маркер неблагоприятных исходов [20].

По некоторым источникам АХЗ в ряде случаев сосуществует с дефицитом железа, что ухудшает работу сердечно-сосудистой системы. В основном это пациенты с анемией при хронической болезни почек и застойной СН [21]. Предложен специальный термин — «кардиоренальный анемический синдром», в котором каждый составляющий компонент ухудшает течение двух других [22].

Нормоцитарная анемия часто встречается среди гипертоников. Более низкие концентрации гемоглобина были обнаружены у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) по сравнению с хорошо контролируемой, что указывает на более высокий сердечно-сосудистый риск (ССР). При неконтролируемой АГ анемию связывают с ночной гипертензией.

Удлиненные интервалы QT и риск аритмии связаны с анемией, макроцитозом, анизоцитозом, сывороточным ферритином и гемоглобином, а гипоксемия поддерживает эти связи [23].

ВЛИЯНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ И ПОСТОПЕРАЦИОННОЙ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

Возможные последствия влияния анемии на пациентов с ИБС, а именно перенесших инфаркт миокарда (ИМ), изучены менее подробно, чем таковые у пациентов с ХСН [24].

По данным самарских и саратовских исследователей, частота встречаемости анемии у пациентов с ОКС составляет 18% и 29% соответственно. А анемию рассматривают как дополнительный ФР кровотечений при ИБС, особенно у кардиохирургических пациентов [25].

В зарубежной литературе можно найти данные о том, что хроническая анемия у пациентов с ОКС в постоперационном периоде (после коронарографии или чрескожного коронарного вмешательства — ЧКВ) повышает риск кровотечений в первые 6 месяцев [26].

У пациентов после ЧКВ с сопутствующей анемией отмечается увеличение частоты летальных исходов от всех причин, а именно — от ИМ, реваскуляризации целевых сосудов, кровотечений и серьезных сердечно-сосудистых событий (MACE) по сравнению с больными без анемии [25].

По данным других авторов, анемия после ЧКВ не является независимым ФР летальных исходов от всех причин, но является независимым ФР ИМ и MACE [27]. Чем старше пациенты, тем негативнее прогноз [28].

ПОСТИНФАРКТНЫЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ

Распространенность анемии среди пациентов с ИМ варьирует от 11% до 38% [29], причем она выше у молодых женщин, чем у их сверстников мужского пола, но эта разница обычно исчезает после 60 лет [30].

Множество исследований показали, что анемия способствует развитию и прогрессированию ишемии миокарда вплоть до развития острого ИМ [31]. Но нет четких данных о вкладе каждого вида анемии в этот патологический процесс.

Анемия и активация иммунитета тесно связаны с прогрессированием ССЗ и неблагоприятных исходов. Связь анемии с тяжестью заболевания и исходом может быть в основном обусловлена лежащим в их основе воспалением. Непосредственно АХЗ была связана с более высокой частотой сердечно-цереброваскулярных событий (CCV) в последующие 2 года по сравнению с пациентами с другими типами анемии или без анемии (14,3 против 6,1 против 4,0%, $p < 0,001$). У пациентов с АХЗ наблюдается более прогрессирующее течение ИБС, а также более высокий ССР. У пациентов с АХЗ (с сопутствующей ЖДА и без нее) частота случаев ССВ в течение следующих 2 лет была самой высокой (АХЗ — 14,3%; АХЗ + ЖДА — 11,4%; ЖДА — 3,6%; мультифакториальная анемия — 4,5%; отсутствие анемии — 4,0%). Интересно, что после 10 лет наблюдения показатели смертности не различались между пациентами с АХЗ и анемией другой причины [32].

При ОКС и сопутствующей анемии увеличивается вдвое летальный риск от всех причин на госпитальном этапе и удлиняется период самой госпитализации [33].

По данным V. Kanis и соавт. влияние анемии у пациентов с ИМ различно для женщин и мужчин, причем для последних она, по-видимому, гораздо более опасна [34].

В исследовании И. Ф. Хамадуллиной и соавт. изучался уровень гемоглобина при поступлении у 557 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST при благоприятном и летальном исходе госпитализации. Авторы отмечают, что хроническая анемия приводит к гипертрофии левых отделов сердца и способствует компенсаторной артериальной вазодилатации. Наличие анемии у таких пациентов увеличивает риск неблагоприятного исхода в 2,32 раза, а при уровне гемоглобина ниже 90 г/л — в 4,35 раза [35].

Некоторые авторы связывают наличие анемии у пациентов с ОКС и с неблагоприятными отдаленными прогнозами. Дефицит гемоглобина является значительным ФР прогрессирования ИБС, развития ХСН и аритмий, увеличения летальности. Есть даже предложения включить анемию (без уточнения типа) наравне с другими факторами в шкалу риска смерти при ОКС (Global Registry of Acute Coronary Events — GRACE) для уточнения прогноза [36].

Тем не менее не было выявлено значимой связи между анемией и смертностью от ИБС после поправки на традиционные ФР ССЗ и другие ковариаты в исследовании смертности NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) II [37].

Китайские исследователи доказали, что ИБС является потенциальным ФР развития анемии. Тем не менее авторы уточняют, что необходимы дальнейшие оригинальные исследования для глубокого выяснения точной связи между анемией и ССЗ и механизма такой связи [3].

При изучении литературных данных нами была отмечена и некоторая положительная роль анемии в исследованиях ряда авторов у пациентов с ОКС. Отмечается роль хронической анемии при ИМ как адаптационный механизм сердечной мышцы к ишемизации [38].

Несмотря на разнонаправленность изучения влияния анемии на сердечно-сосудистые прогнозы у пациентов с ИБС, достаточно мало конкретизации информации о вкладе анемии воспаления как отдельного вида анемии, частота которого с возрастом пациентов только увеличивается. **ЛВ**

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. Roth G. A., Mensah G. A., Johnson C. O., et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76: 2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. Tsao C. W., Aday A. W., Almarazg Z. I., et al. Heart disease and stroke statistics–2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2022; 145: e153–e639. DOI: 10.1161/cir.0000000000001052.
3. Gan T., Hu J., Liu W., Li C., et al. Causal Association Between Anemia and Cardiovascular Disease: A 2-Sample Bidirectional Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc.* 2023; 12 (12): e029689. DOI: 10.1161/JAHA.123.029689.

4. Safiri S., Kolahi A. A., Noori M., et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the global burden of disease study 2019. *J Hematol Oncol.* 2021; 14: 185. DOI: 10.1186/s13045-021-01202-2.
5. Гороховская Г. Н., Мартынов А. И., Юн В. Л. и др. Современный взгляд терапевта на проблему железодефицитной анемии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Медицинский совет.* 2020; (14): 70-78.
Gorokhovskaya G. N., Martynov A. I., Yun B. L., et al. The modern view of the therapist on the problem of iron deficiency anemia in patients with cardiovascular pathology. Meditsinskii sovet. 2020; (14): 70-78. (In Russ.) DOI:10.21518/2079-701X-2020-14-70-78.
6. Хастиева Д. Р., Хасанов Н. Р. Дефицит железа у больных с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2022; 27 (4S): 49-62.
Khasatieva D. R., Khasanov N. R. Iron deficiency in patients with coronary heart disease. Rossiyskii kardiologicheskii zhurnal. 2022; 27 (4S): 49-62. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4962.
7. Орлов Ю. П., Говорова Н. В., Ночная Ю. А. и др. Анемия воспаления: особенности, необходимость и возможность коррекции. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова.* 2019; (1): 20-35.
Orlov Yu. P., Govorova N. V., Nochnaya Yu. A., et al. Anemia of inflammation: features, necessity and possibility of correction. Literature review. Vestnik intensivnoi terapii imeni A. I. Saltanova. 2019; (1): 20-35. (In Russ.) DOI:10.21320/1818-474X-2019-1-20-35.
8. Ying, Y., Ye, J., Yuan, Z., et al. Association of anaemia on heart failure and left ventricular function: A bidirectional Mendelian randomization study. *ESC Heart Failure.* 2024; 11: 299-305. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14579>.
9. Валитова А. Д., Кадырова З. М., Ослопов В. Н. и др. Анемия хронических заболеваний: приговор или защитная реакция организма? *Казанский медицинский журнал.* 2023; 104 (3): 393-401.
Valitova A. D., Kadyrova Z. M., Osloпов V. N., et al. Anemia of chronic diseases: a verdict or a protective reaction of the body? Kazanskii meditsinskii zhurnal. 2023; 104 (3): 393-401. (In Russ.) DOI: 10.17816/KMJ114869.
10. Недомолкина С. А., Зуйкова А. А., Недомолкин С. В. Особенности секреции цитокинов при анемии хронических заболеваний. *Практическая медицина.* 2022; 5 (20): 19-21.
Nedomolkina S. A., Zuykova A. A., Nedomolkin S. V. Features of cytokine secretion in anemia of chronic diseases. Prakticheskaya meditsina. 2022; 5 (20): 19-21. (In Russ.)
11. Сахин В. Т., Крюков Е. В., Рукавицын О. А. Анемия хронических заболеваний. Под общ. ред. Е. В. Крюкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 160 с.
Sakhin V. T., Kryukov E. V., Rukavitsin O. A. Anemia of chronic diseases. Under the general editorship of E. V. Kryukov. M.: GEOTAR-Media, 2020. 160 p. (In Russ.)
12. Бондарчук С. В., Головкин К. П., Овчинников Д. В. Анемия хронических заболеваний как междисциплинарная проблема. *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2021; 40 (2): 55-61.
Bondarchuk S. V., Golovko K. P., Ovchinnikov D. V. Anemia of chronic diseases as an interdisciplinary problem. Izvestiya Rossiyskoy voenno-meditsinskoi akademii. 2021; 40 (2): 55-61. (In Russ.) DOI: 10.17816/rmmar81177.
13. Ponikowski P., Kirwan B. A., Anker S. D., et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020; 396 (10266): 1895-1904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
14. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42 (36): 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
15. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (11): 4083.
Russian Society of Cardiology (RCS). Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020. Rossiyskii kardiologicheskii zhurnal. 2020; 25 (11): 4083. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
16. Виноградова Н. Г., Чесникова А. И. Железодефицитные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях: влияние на прогноз и особенности коррекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023; 4 (1): 7-18.
Vinogradova N. G., Chesnikova A. I. Iron deficiency conditions in cardiovascular diseases: influence on prognosis and correction features. Yuzhno-Rossiyskii zhurnal terapevticheskoi praktiki. 2023; 4 (1): 7-18. (In Russ.) DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-7-18.
17. Joosten E., Lioen P. Iron deficiency anemia and anemia of chronic disease in geriatric hospitalized patients: How frequent are comorbidities as an additional explanation for the anemia? *Geriatr Gerontol Int.* 2015; 15 (8): 931-935. DOI: 10.1111/ggi.12371.
18. Chang J. Y., Lee J. S., Kim B. J., et al. Influence of hemoglobin concentration on stroke recurrence and composite vascular events. *Stroke.* 2020; 51: 1309-1312. DOI: 10.1161/strokeaha.119.028058.
19. Vallurupalli M., MacFadyen J. G., Glynn R. J., et al. Effects of interleukin-1beta Inhibition on incident anemia: exploratory analyses from a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2020; 172: 523-532. DOI: 10.7326/M19-2945.
20. Ахунбаев О. А. Влияние анемии на течение сердечно-сосудистых заболеваний. *ЖКМП.* 2023; 1 (1): 16-19.
Akhunbaev O. A. The effect of anemia on the course of cardiovascular diseases. JKMP (Fergana). 2023; 1 (1): 16-19. (In Russ.)
21. Tim Goodnough L., Comin-Colet J., Leal-Noval S., et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am J Hematol.* 2017; 92 (1): 88-93. DOI:10.1002/ajh.24595.
22. Миронова О. Ю., Панферов А. С. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы. *Терапевтический архив.* 2022; 94 (12): 1349-1354.
Mironova O. Yu., Panferov A. S. Anemia of chronic diseases: current state of the problem and prospects. Terapevticheskii arkhiv. 2022; 94 (12): 1349-1354. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201984.
23. Ioana Mozos. Mechanisms Linking Red Blood Cell Disorders and Cardiovascular Diseases. *BioMed Research International.* 2015. 12 p. DOI: 10.1155/2015/682054.
24. Тарасова Н. А., Хасанов Н. Р. Дефицит железа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Практическая медицина.* 2023; 2 (21): 15-20.
Tarasova N. A., Khasanov N. R. Iron deficiency in patients with cardiovascular diseases. Prakticheskaya meditsina. 2023; 2 (21): 15-20. (In Russ.)
25. Калята Т. Ю., Глушакова В. Д., Глушаков И. А. и др. Анемия и острые коронарные синдромы: эпидемиология, этиология, прогностическое значение и риски кровотечений. *Актуальные проблемы медицины.* 2022; 45 (4): 325-342.
Kalyuta T. Yu., Glushakova V. D., Glushakov I. A., et al. Anemia and acute coronary syndromes: epidemiology, etiology, prognostic value and

- risks of bleeding. *Aktualnye problemy meditsiny*. 2022; 45 (4): 325-342. (In Russ.) DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-4-325-342.
26. Ohana-Sarna-Cahan L., Atar S. Clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome and moderate or severe chronic anaemia undergoing coronary angiography or intervention. *Eur. Heart. J. Acute. Cardiovasc. Care*. 7 (7): 646-651. DOI: 10.1177/2048872617707959.
 27. Badimon L., Vilahur G., Rocca B., et.al. The key contribution of platelet and vascular arachidonic acid metabolism to the pathophysiology of atherothrombosis. *Cardiovasc Res*. 2021; 17 (9): 2001-2015. DOI: 10.1093/cvr/cvab003.
 28. Lattuca B., Cayla G., Silvain J., et al. ACTION Study Group. Bleeding in the Elderly: Risk Factors and Impact on Clinical Outcomes After an Acute Coronary Syndrome, a Sub-study of the Randomized ANTARCTIC Trial. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2021; 21 (6): 681-691. DOI:10.1007/s40256-021-00468-8.
 29. Wester A., Attar R., Mohammad M. A., et al. Impact of Baseline Anemia in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Prespecified Analysis From the VALIDATE- SWEDEHEART Trial. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2019; 16 (8): e012741.
 30. Kanic V., Kompara G., Vollrath M., et.al. Age-specific sex-based differences in anemia in patients with myocardial infarction. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019; 28: 1004-1010. DOI: 10.1089/jwh.2018.7211.
 31. Collet J. P., Thiele H., Barbato E., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021; 42 (14): 1289-1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
 32. Lanser L., Fuchs D., Scharnagl H., et.al. Anemia of Chronic Disease in Patients With Cardiovascular Disease. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021; 8: 666638. DOI: 10.3389/fcvm.2021.666638.
 33. Moghaddam N., Graham C. W., John A. C., et al. Association of Anemia With Outcomes Among ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Receiving Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation. Cardiovascular Interventions*. 2018; 12 (11): e007175.
 34. Kanic V., Kompara G., Suran D. Differential impact of anemia in relation to sex in patients with myocardial infarction. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023; 10: 1108710. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1108710.
 35. Хамадуллина И. Ф., Хусаинова А. А., Иванцов Е. Н. и др. Анемия различной степени тяжести у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Вестник современной клинической медицины*. 2023; 16 (6): 78-81.
Khamadullina I. F., Khusainova A. A., Ivantsov E. N., et. al. Anemia of varying severity in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2023; 16 (6): 78-81. (In Russ.) DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).78-81.
 36. Chiwhane A., Burchundi S., Manakshe G., et. al. Incremental Prognostic Value of Anemia in Acute Coronary Syndrome from A Rural Hospital in India. *Global Heart*. 2020; 15 (1): 16. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.527>.
 37. Brown D. W., Giles W. H., Croft J. B. Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality. *Am Heart J*. 2001; 142: 657-663. DOI: 10.1067/mhj.2001.118467.
 38. Ducrocq G., Gonzalez-Juanatey J. R., Puymirat E., et al. Effect of a Restrictive vs Liberal Blood Transfusion Strategy on Major Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial

Infarction and Anemia: The REALITY Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021; 6 (325): 552-560.

Сведения об авторах:

Недомолкина Светлана Александровна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; svetavel@mail.ru

Пашкова Анна Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; apashkova@vrngmu.ru

Великая Ольга Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой фтизиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; vgta-velikaya@yandex.ru

Недомолкин Сергей Викторович, ассистент кафедры фтизиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; s-nedomolkin@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana A. Nedomolkina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Polyclinic Therapy Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russia; svetavel@mail.ru

Anna A. Pashkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Polyclinic Therapy Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russia; apashkova@vrngmu.ru

Olga V. Velikaya, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Phthisiology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russia; vgta-velikaya@yandex.ru

Sergei V. Nedomolkin, Assistant of the Phthisiology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russia; s-nedomolkin@mail.ru

Поступила/Received 10.06.2024

Поступила после рецензирования/Revised 17.07.2024

Принята в печать/Accepted 19.07.2024

Сексуальные дисфункции при тревожных расстройствах

М. И. Ягубов¹

И. Ю. Кан² ✉

Н. В. Добаева³

И. Р. Айриянц⁴

¹ Московский научно-исследовательский институт психиатрии, Москва, Россия, yagubov@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-8266-0429>

² Московский научно-исследовательский институт психиатрии, Москва, Россия, v.iuwanow@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-1690-6619>

³ Московский научно-исследовательский институт психиатрии, Москва, Россия, dona19@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-1350-2021>

⁴ Московский научно-исследовательский институт психиатрии, Москва, Россия, nira69@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-0370-2505>

Резюме

Введение. Являясь одним из широко распространенных психических заболеваний, тревожные расстройства часто сопровождаются сексуальными дисфункциями. Фармакотерапия, применяемая в лечении тревожных расстройств, в свою очередь может приводить к побочным сексуальным нарушениям. О наличии проблем в интимной сфере при обращении за психиатрической помощью сообщает лишь небольшая часть пациентов. Однако несвоевременное выявление сексуальных дисфункций может снижать приверженность терапии и ее эффективность.

Материалы и методы. Статья посвящена обзору, основанному на 21 источнике, в том числе на 9 систематических обзорах и других исследованиях. Поиск данных осуществлялся по названиям, аннотациям и ключевым словам: сексуальная дисфункция, тревожное и стрессовое расстройства (sexual dysfunction, anxiety and stress disorder) в базах данных Elibrary и PubMed.

Результаты. При тревожных расстройствах сексуальные дисфункции наблюдаются как у мужчин, так и у женщин и проявляются нарушениями всех фаз сексуальных реакций. Взаимосвязь сексуальных дисфункций с тревожными расстройствами объясняется тремя моделями. Первая, включающая причинно-следственные связи, предполагает, что корреляция между сексуальной дисфункцией и тревожными расстройствами часто является двунаправленной, причем симптомы сексуального и тревожного расстройства могут проявляться одновременно. Вторая модель предполагает наличие общего основного фактора или скрытой предрасположенности, вызывающих со временем развитие как психических, так и сексуальных расстройств. Третья модель концептуализирует сексуальные дисфункции как нарушения, не связанные с тревожными расстройствами.

Заключение. На основании проведенного исследования авторами рекомендован следующий алгоритм курации пациентов, страдающих тревожными расстройствами и сексуальными нарушениями. На этапе обращения за психиатрической помощью, наряду со стандартными методами диагностики для определения выраженности психической патологии, целесообразно использовать опросники для оценки сексуальной функции. Кроме того, следует учитывать возможное негативное влияние фармакотерапии на сексуальную функцию и оценивать ее на всех этапах лечения для проведения своевременной коррекции. При выявлении сексуальных нарушений у пациентов с тревожными расстройствами с учетом клинической ситуации по возможности назначаются психотропные препараты с минимальным негативным влиянием на сексуальную функцию или без такового. При невозможности применения таких средств после достижения коррекции тревожной симптоматики могут быть снижены дозы используемых психотропных препаратов, рекомендованы перерывы в их приеме, в основном за 1-2 дня до предполагаемого сексуального контакта. При сохранении сексуальных нарушений в схему лечения в качестве антидота добавляется антидепрессант без влияния на сексуальную функцию или препараты для коррекции сексуальных нарушений — ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Психотерапевтические мероприятия, включающие секс-терапию, являются неотъемлемой частью лечения сексуальных дисфункций у пациентов с тревожными расстройствами.

Ключевые слова: сексуальные дисфункции, тревожные расстройства, стресс, диагностика, терапия

Для цитирования: Ягубов М. И., Кан И. Ю., Добаева Н. В., Айриянц И. Р. Сексуальные дисфункции при тревожных расстройствах. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 107-116. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.016>

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

Sexual dysfunction in anxiety disorders

Mikhail I. Yagubov¹

Igor Yu. Kan²✉

Naida V. Dobaeva³

Irina R. Ayriyants⁴

¹ Moscow Scientific Research Institution of Psychiatry, Moscow, Russia, yagubov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8266-0429>

² Moscow Scientific Research Institution of Psychiatry, Moscow, Russia, v.iuwanow@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1690-6619>

³ Moscow Scientific Research Institution of Psychiatry, Moscow, Russia, dona19@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1350-2021>

⁴ Moscow Scientific Research Institution of Psychiatry, Moscow, Russia, nira69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0370-2505>

Abstract

Background. Anxiety disorders, being one of the widespread mental illnesses, are often accompanied by sexual dysfunctions. In turn, pharmacotherapy used in the treatment of affective disorders can lead to adverse sexual disorders. Only a small proportion of patients report having problems in the intimate sphere when seeking psychiatric help. However, untimely detection of sexual dysfunctions can reduce adherence and effectiveness of therapy.

Materials and methods. The article is devoted to a review based on 21 sources, of which 9 are systematic reviews, as well as other studies. The data was searched by names, annotations and keywords: sexual dysfunction, anxiety and stress disorder (sexual dysfunction, anxiety and stress disorder) in the databases Elibrary and PubMed.

Results. In anxiety disorders, sexual dysfunctions are observed in both men and women and are manifested by violations of all phases of sexual reactions. The relationship of sexual dysfunction with anxiety disorders is explained by three models: the first, which includes causal relationships, suggests that the correlation between sexual dysfunction and anxiety disorders is often bidirectional, and the symptoms of sexual and anxiety disorders can manifest simultaneously; The second model assumes the presence of a common underlying factor, or hidden predisposition, causing the development of both mental and sexual disorders over time; the third model conceptualizes sexual dysfunctions as disorders unrelated to anxiety disorders.

Conclusion. Based on the conducted research, the authors recommended the following algorithm for the supervision of patients suffering from anxiety disorders and sexual disorders: at the stage of seeking psychiatric help, along with standard diagnostic methods to determine the severity of mental pathology, it is advisable to use questionnaires to assess sexual function. In addition, the possible negative effect of pharmacotherapy on sexual function should be taken into account and evaluated at all stages of treatment in order to carry out timely correction. If sexual disorders are detected in patients with anxiety disorders, taking into account the clinical situation, psychotropic drugs with no or minimal negative effect on sexual function are prescribed, if possible. In cases where it is impossible to use such drugs, after achieving correction of anxiety symptoms, the doses of psychotropic drugs used may be reduced, interruptions in their intake, mainly 1-2 days before the alleged sexual contact. If sexual disorders persist, an antidepressant with no effect on sexual function is added to the treatment regimen as an antidote, or drugs for correcting sexual disorders — type 5 phosphodiesterase inhibitors. Psychotherapeutic measures, including sex therapy, are an integral part of the treatment of sexual dysfunctions in patients with anxiety disorders.

Keywords: sexual dysfunction, anxiety disorders, stress, diagnosis, therapy

For citation: Yagubov M. I., Kan I. Yu., Dobaeva N. V., Ayriyants I. R. Sexual dysfunction in anxiety disorders. *Lechaschi Vrach*. 2024; 12 (27): 107-116. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.016>

Conflict of interests. Not declared.

Сексуальное здоровье относится к базовым потребностям большинства людей и определяется как в качестве физического, эмоционального, психического и социального благополучия, так и качества жизни в целом. Основным фактором сокращения численности населения в развитых странах включая Россию стало снижение рождаемости. Так, в нашей стране за 11 месяцев 2023 года оно составило 3%. Согласно демографическому прогнозу Росстата, к 1 января 2046 г. население РФ в базовом сценарии сократится до 138,8 млн человек.

Репродуктивная функция непосредственно связана с сексуальной. Сексуальные расстройства и неудовлетворенность сексуальными отношениями ухудшают партнерскую ситуацию, тем самым повышая количество разводов и снижая рождаемость [1-4]. Развод является одним из семейных и социальных кризисов, который в большинстве случаев вызывает дисбаланс в семье и как стрессовый фактор разрушает ее стабильность, нанося ущерб психическому здоровью партнеров [5, 6]. Наиболее важными причинами разводов являются сексуальная дисфункция или проблемы

в отношениях пар. [7-11]. По данным исследования Abedinia и соавт. [12], сексуальные проблемы являются причиной разводов 67,4% женщин и 60% мужчин. Неблагополучие в сексуальной сфере у большинства людей приводит к стрессу, аффективной патологии, невротическим расстройствам и нередко — к антивиталям переживаниям [13-16]. Многие отечественные авторы (А. Г. Амбрумова, Л. И. Постовалова, 1984; В. Е. Цупрун, 1986; К. Имелинский, 1986; Н. Д. Кибрик, 1993) отмечали, что сексуальные расстройства, связанные с интимно-личностными и семейными конфликтами, занимают значительное место в причинах возникновения суицидального поведения [17].

По данным эпидемиологических исследований, основанных на национальных репрезентативных источниках, распространенность сексуальных дисфункций в течение не менее 12 месяцев в странах с высоким уровнем дохода составляет от 30% до 70% у сексуально активных мужчин и женщин [16]. Согласно данным исследования Р. Briken с соавт., о сексуальной дисфункции, вызывающей выраженный дистресс, сообщили 13,3% сексуально активных мужчин,

у которых чаще всего встречалась эректильная дисфункция (ЭД) — 6,6% и преждевременное семяизвержение — 4,5%, а также 17,5% сексуально активных женщин, у которых чаще всего встречались гипобибидамия — 6,9% и оргазмическая дисфункция — 5,8% [18].

Распространенность сексуальной дисфункции увеличивается с возрастом. Международное исследование сексуальных отношений и поведения людей в возрасте 40–80 лет в 29 странах показало, что сексуальные трудности встречаются у 40–45% женщин и 20–30% мужчин во всем мире. Мужчины чаще всего сообщали о преждевременной эякуляции и трудностях с достижением и поддержанием эрекции (24% и 17% соответственно), а женщины — о снижении сексуального влечения и аноргазмии (32% и 25% соответственно) [19]. Одними из наиболее распространенных и негативно влияющих непосредственно на возникновение и развитие сексуальных дисфункций являются тревожные расстройства. Согласно данным исследования NCS-R (National Comorbidity Survey Replication — Тиражирование национального исследования по сопутствующим заболеваниям), проведенного в США, распространенность тревожных расстройств среди общей популяции составляет от 18,1% до 28,2%, что значительно превышает распространенность любого другого психического расстройства, причем в последние годы наметилась стойкая тенденция к повышению их количества [20, 21]. Так, по данным С. А. Шальной и др., с 1990 по 2019 гг. число пациентов с тревожными расстройствами увеличилось более чем на 55% [22]. В России распространенность этой патологии по имеющимся данным составляет 46,3% [23].

По данным систематического обзора Т. Herder с соавт., распространенность сексуальной дисфункции при психических расстройствах колеблется от 45% до 93% для депрессивных расстройств, от 33% до 75% — для тревожных расстройств, от 25% до 81% — для обсессивно-компульсивного расстройства и 25% — для шизофрении [24]. Вместе с тем сексуальные дисфункции часто возникают вследствие приема психотропных средств, применяемых в терапии тревожных расстройств. Клиницисты склонны недооценивать важность сексуальных аспектов жизни своих психиатрических пациентов и часто не задают вопросы, связанные с интимной жизнью напрямую [25, 26]. Процент психиатрических пациентов, сообщающих о побочных эффектах психотропных препаратов, негативно влияющих на сексуальную функцию, варьирует от 25% до 80% при приеме антидепрессантов и от 16% до 60% при приеме антипсихотиков [27, 28]. Отсюда следует, что после назначения психофармакотерапии врачи должны прицельно задавать вопросы пациентам об изменении их сексуальной функции. Лишь небольшая часть пациентов с психическими расстройствами сообщает о наличии сексуальных нарушений самостоятельно при первичном обращении, в то время как при структурированной беседе, включающей сбор сексологического анамнеза, они выявляются значительно чаще.

В рамках «Глобального исследования сексуальных установок и поведения» (GSSAB) [29] были исследованы различные аспекты сексуальной активности и взаимоотношений среди 27 500 мужчин и женщин в возрасте 40–80 лет. По полученным данным, несмотря на то, что почти половина всех респондентов сталкивались по крайней мере с одной сексуальной проблемой, менее 19% из них (18,0% мужчин и 18,8% женщин) пытались обратиться за медицинской помощью. При этом 39% респондентов говорили о проблеме только

с партнером, и лишь 9% мужчин и женщин были опрошены врачом об их сексуальном здоровье во время посещения в течение последних трех лет, а 91% пациентов отметили, что им было бы комфортно, если бы врач инициировал разговор об их сексуальной жизни [30].

Цель представленного нарративного обзора — анализ литературных данных об особенностях сексуальных дисфункций у пациентов с тревожными расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статья посвящена обзору, основанному на 21 источнике, 9 из которых являются систематическими обзорами, а остальные — поперечными, перекрестными кросс-секционными, параллельными, проспективными, ретроспективными, слепыми и открытыми исследованиями, национальными руководствами по психиатрии, опубликованными с 2006 по 2024 гг. При первичном отборе было найдено 265 публикаций из рецензируемых научных журналов с различными по дизайну исследованиями. Поиск данных осуществлялся по названиям, аннотациям и ключевым словам: сексуальная дисфункция, тревожное и стрессовое расстройство (sexual dysfunction, anxiety and stress disorder) в базах данных Elibrary и PubMed. Критериями включения были публикации, сообщающие о связи сексуальных дисфункций с тревожными и стрессовыми расстройствами. Критериями исключения — результаты доклинических исследований. Несоответствующие критериям включения публикации были исключены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время существуют три основные модели, объясняющие взаимосвязь сексуальных дисфункций с тревожными расстройствами.

Первая, включающая причинно-следственные связи, предполагает, что корреляция между сексуальной дисфункцией и тревожными расстройствами часто является двунаправленной, причем симптомы сексуального и тревожного расстройства могут проявляться одновременно.

Вторая предполагает наличие общего основного фактора или скрытой предрасположенности, вызывающих со временем развитие как психических, так и сексуальных расстройств [31]. Это подтверждается исследованиями G. Corretti с соавт. и М. Е. de Kruiff с соавт., придерживающихся мнения, что симптомы тревоги и сексуальная дисфункция — это разные проявления одного и того же процесса.

Третья модель концептуализирует сексуальные дисфункции как нарушения, не связанные с тревожными расстройствами [32–34].

Согласно результатам исследования М. К. Forbes с соавт., первая и вторая модели встречаются наиболее часто, в то время как третья встречается редко [35]. Говоря о патогенетическом механизме возникновения данных расстройств, G. Corretti с соавт. в том числе рассматривают нейробиологическое проявление тревоги, которое в основном связано с выбросом адренергических веществ (адреналина и норадреналина) [33]. Негативно влияя на фазы возбуждения и оргазма, превалирование симпатической нервной системы может снижать и сексуальное влечение. Вызванная различными факторами стресса тревога мешает сфокусироваться на эротических стимулах и снижает сексуальное возбуждение и из-за повышения симпатического тонуса приводит к нарушениям эрекции, снижению контроля над эякуляцией у мужчин и уменьшению lubricации и появлению физической фрустрации у женщин [35].

Сексуальные дисфункции, связанные с выраженным личностным дистрессом и снижением качества жизни, часто коморбидны с депрессивными и тревожными расстройствами, что вызывает хронификацию как сексуальных, так и психических расстройств и тем самым увеличивает их тяжесть, приводя к терапевтической резистентности [36–40]. При тревожных расстройствах наблюдается нарушение практически всех фаз цикла сексуальных реакций как у мужчин, так и у женщин. М. Kotler с соавт. сравнивали различные фазы цикла сексуальных реакций у трех групп мужчин: с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) без лечения ($n = 15$); с ПТСР, получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина ($n = 27$) и группой контроля ($n = 49$). У пациентов с ПТСР на лечении и без него было снижено сексуальное желание, а в контрольной группе — нет. У пациентов с ПТСР снижение сексуального влечения встречается примерно в 74% случаев. В группе получавших селективные ингибиторы обратного захвата серотонина наблюдалось более выраженное снижение либидо и сексуальной предприимчивости по сравнению с пациентами, не принимающими препараты. Вместе с тем была выявлена высокая корреляция между сексуальной дисфункцией в группе с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и субшкалой «гнев — враждебность» (SCL-90) [41]. По данным Н. S. Kaplan, у пациентов с паническими расстройствами наблюдается высокая встречаемость сексуальной аверсии (25%) [42].

В контролируемом исследовании А. Van Minnen с соавт. представлены данные о сексуальном функционировании женщин с тревожными расстройствами (паническим и обсессивно-компульсивным — ОКР). Установлено, что как при первом, так и при втором встречалась сексуальная аверсия, а сексуальное влечение и частота сексуальных контактов были значительно ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,05$). 57% исследуемых сообщили о негативном влиянии симптомов тревоги на их сексуальную функцию. Была выявлена выраженная обратная корреляция между сексуальным удовлетворением, депрессией и тревогой ($p = 0,001$) [43].

В исследовании I. Figueira с соавт. с помощью полуструктурированного интервью (SCID-I) были обследованы 30 пациентов с социофобией и 28 — с паническим расстройством. Пациенты с паническим расстройством чаще страдали снижением сексуального влечения по сравнению с участниками с социофобией: 75% и 33,3% соответственно ($p = 0,0034$), а сексуальная аверсия в этом исследовании являлась наиболее распространенной как у мужчин (35,7%), так и у женщин (50%) с паническим расстройством [44].

Аналогичные данные были получены и в другом исследовании, где сравнивали частоту различных сексуальных расстройств у пациентов с паническим расстройством и социофобией в зависимости от пола. Сексуальная аверсия была единственной сексуальной дисфункцией, которая представляла статистически значимую разницу как в мужской ($p = 0,0084$), так и в женской группах ($p = 0,0078$), причем она была выше у пациентов с паническим расстройством. Преждевременная эякуляция встречалась с несколько большей частотой у пациентов с социофобией (47,4%) по сравнению с больными с паническим расстройством (21,4%), однако этот показатель не достиг статистической значимости [45].

В исследованиях А. D. Lykins с соавт. и С. Bettoni с соавт. были выявлены парадоксальные связи между сексуальным влечением, тревогой и депрессией у женщин. Усиление сек-

суального желания чаще встречалось при тревоге (19,7–23%), чем при депрессии (9,5–11,7%) [46, 47].

В систематическом обзоре, основанном на десяти исследованиях, были представлены данные о распространенности ЭД при тревожных расстройствах [48], что подтверждается и другими работами [49, 50]. Распространенность ЭД варьировала в диапазоне от 0% до 85%. ЭД у пациентов с ПТСР наблюдалась в 3–85% [51–53], при паническом расстройстве — в 2–36,2% [54–56]. По другим данным [50, 55], у страдающих ПТСР не возникает ЭД, а при ОКР она достигает 20%.

В систематическом обзоре I. L. Bentsen с соавт. представлены результаты исследования сексуальной функции у ветеранов с ПТСР, у которых ЭД выявляется в 63–85% случаев [57]. К факторам риска, повышающим вероятность развития ЭД у данной категории пациентов, относятся коморбидность с другими психическими расстройствами и прием психотропных препаратов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которые могут вызывать сексуальную дисфункцию у 30–40% пациентов. Для оценки ЭД применялся опросник ПЕФ-5 как инструмент самоотчета для оценки сексуального функционирования мужчин с тревожными расстройствами [58]. Положительная корреляция между тяжестью ОКР, ПТСР, социальной фобией и ЭД была выявлена в двух исследованиях [24, 59].

Связь между тревогой и ЭД наиболее выражена у пациентов в возрасте от 45 до 54 лет [60]. Распространенность расстройств сексуального возбуждения у женщин, страдающих тревожными расстройствами, в виде недостаточности lubricации варьирует от 9% до 38% с пиком после менопаузы, связанным со снижением уровня эстрогенов. После менопаузы недостаток эстрогенов является основным фактором уменьшения lubricации и сниженной трофики влагалища. Однако тревога и отсутствие гармонии в партнерских отношениях также относятся к числу факторов, которые отрицательно влияют на процесс возбуждения женщин [61].

S. Leiblum с соавт. описали 103 случая с непроизвольным возбуждением гениталий у женщин. У трети из них причиной этого были тревожные расстройства в виде беспокойства, панических атак, навязчивых мыслей или действий [62]. По данным U. M. Aksoy с соавт., чаще всего недостаточность генитальной реакции встречается у пациенток с ОКР или паническим расстройством по сравнению с контрольной группой психически здоровых людей ($p < 0,05$). Одним из провоцирующих факторов был страх перед возможным возникновением панической атаки во время полового акта [45].

Исследования, посвященные изучению взаимосвязи тревожных расстройств и оргазмических дисфункций, немногочисленны. По имеющимся данным, аноргазмия выявляется у 24,2% женщин, страдающих паническим расстройством [43]. К наиболее часто встречающимся предпозиционным факторам, способствующим возникновению оргазмических дисфункций у женщин с тревожными расстройствами, относятся слабая половая конституция, задержка формирования либидо и личностные акцентуации [63]. У мужчин негативные эмоции, тревога или страх не оправдать ожидания партнера являются одними из наиболее распространенных причин преждевременной эякуляции [64, 65]. Преждевременная эякуляция чаще встречается у мужчин с социофобией (47,4%) [66]. Генерализованная тревога способствует не только преждевременной эякуляции [55], но и ее задержке в некоторых случаях [37, 64], хотя связь

между тревожной и эякуляторными расстройствами изучена не полностью.

Высокий уровень тревожности выявляется практически у всех женщин, страдающих диспареунией, что обусловлено высокой эмоциональной значимостью восприятия боли [67, 68]. Нейрофизиологи предполагают, что лимбические структуры головного мозга, включая кору гиппокампа, регулирующие ожидание, страх и эмоциональное воздействие боли, могут быть вовлечены в развитие сексуальной дисфункции, при которой боль является преобладающим симптомом [69, 70]. По данным систематического обзора, проведенного Всемирной организацией здравоохранения, распространенность диспареунии колеблется от 8% до 22%. В какой-то момент жизни это расстройство может развиться у пятой части женщин. Согласно исследованию, проведенному среди женщин из 29 разных стран, распространенность диспареунии в Азии была намного выше, чем на других континентах. На Ближнем Востоке она составила 21% [19].

Диспареуния чаще всего связана с такими эмоциями, как смущение, стыд, вина, низкая самооценка, чувство неполноценности, тревога, гнев и депрессия. Наличие болезненных ощущений приводит к снижению сексуальной удовлетворенности, урежению сексуальных контактов, что, нередко являясь значительным стрессом для женщин, приводит к конфликтам внутри пары и межличностным проблемам. В сравнительном исследовании Z. Mohammadzadeh с соавт. была выявлена значимая корреляция между наличием тревоги и диспареунии в отличие от группы контроля ($p < 0,001$) [70].

В анамнезе пациенток с хронической тазовой болью (ХТБ) часто выявляются сексуальные травмы или жестокое обращение. В работе B. W. Fenton приводятся данные о роли лимбических структур (особенно передней поясной извилины, гиппокампа и миндалевидного тела) в восприятии хронической и аффективной боли. Изменения в структуре лимбической системы в виде аллодинии и гиперальгезии были продемонстрированы как у пациенток с ХТБ, так и у переживших травму [71]. Это может свидетельствовать о том, что боль представляет собой не только симптом сексуальной дисфункции, но и симптом более специфического тревожного расстройства, например ПТСР.

Влияние тревожных расстройств в качестве фактора риска, способствующего развитию гениталгий, было подтверждено эпидемиологическими исследованиями [72]. При этом диспареуния не является специфичным расстройством для женщин, она может наблюдаться и у мужчин. Так, в статье R. Pereira с соавт. были представлены результаты изучения влияния тревоги на сексуальную функцию у 50 мужчин, страдающих хроническими болевыми ощущениями, локализованными в области таза и гениталий. Полученные данные свидетельствуют о том, что тревожные мысли, связанные с сексом, играют важную роль в субъективном восприятии интенсивности боли, оказывающей негативное влияние на сексуальное функционирование [73].

По данным T. Herder с соавт., тревожные расстройства влияют не только на возникновение сексуальных дисфункций, но и на партнерскую ситуацию [24]. В исследовании I. Figueira с соавт. была выявлена статистическая разница в партнерской ситуации пациентов с социофобией и паническим расстройством. Большинство пациентов с социофобией были одиноки в отличие от больных с паническим расстройством — 63,3% против 17,9% ($\chi^2 = 12,61$; $df = 2$; $p = 0,0018$). Сравнивая характеристики обеих групп (страдающих социофобией и паническим расстройством) по полу, можно отметить, что

только мужчины отличались в отношении семейного положения. Среди страдающих социофобией мужчин оказался значительно более высокий процент одиночек по сравнению с людьми с паническим расстройством: 63,1% против 0% ($p = 0,0004$). Сексуальными расстройствами значительно чаще страдали пациенты с паническим расстройством по сравнению с больными с социофобией — 75,0% против 33,3% ($\chi^2 = 8,5$; $p = 0,0034$) [44].

Метаанализ в 11 из 13 сравнительных исследований показал связь между увеличением сексуальной дисфункции и бесплодием у женщин (WMD = $-0,16$; 95% ДИ от $-0,254$ до $-0,084$, $p < 0,001$), отмечена высокая гетерогенность между исследованиями (ДИ 98,6%; $p < 0,000$). У бесплодных женщин были выявлены проблемы с lubricацией, оргазмом и удовлетворением [74]. Результаты исследований, посвященных изучению связи между сексуальными дисфункциями и тревожными расстройствами, представлены в таблице.

Учитывая, что нарушение психического здоровья является основным фактором риска сексуальной дисфункции, первый важный шаг в терапии — нормализация психического состояния. Это применимо ко всем пациентам с психическими заболеваниями, в том числе тревожной. Если для достижения ремиссии требуется фармакотерапия, по возможности следует назначать минимальные терапевтические дозы и рекомендовать препараты, в меньшей степени оказывающие влияние на сексуальную функцию.

В свою очередь, сексуальные дисфункции могут возникать как побочные эффекты при приеме психотропных препаратов, используемых в лечении тревожных расстройств. По данным исследования A. L. Montejo с соавт., при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина нарушение сексуальной функции возникает более чем у 60% сексуально активных пациентов, что приводит к прекращению лечения более чем 35% пациентов [75]. Однако негативное влияние терапии на сексуальную функцию редко учитывается при рутинных обследованиях, и только в 15–30% случаев о нем сообщается спонтанно.

Одной из стратегий в таких случаях является переход к препаратам с отсутствием или минимальным негативным влиянием на сексуальную функцию. Одним из препаратов выбора является вортиоксетин, оказывающий меньшее влияние на сексуальную функцию из-за его мультимодального механизма действия. По данным исследования A. L. Montejo с соавт., при переходе на вортиоксетин у 83,81% пациентов наблюдалось улучшение сексуальной функции, а 43,2% отметили значительное улучшение. Описана стратегия лечения сексуальных дисфункций, вызванных приемом антидепрессантов, с учетом их профилактики, начиная с выбора антидепрессантов с низкой частотой негативного влияния на сексуальную функцию и заканчивая фармакологической коррекцией сексуальной дисфункции.

Алгоритм мероприятий представлен следующим образом:

- 1) при низком уровне либидо — переход на несеротонинергический препарат, при неэффективности — снижение дозы антидепрессантов или сочетанное применение с бупропионом или арипипразолом;
- 2) при нарушениях оргазма в виде его труднодостижимости или отсутствия (аноргазмии) — снижение дозы антидепрессанта, «выходные дни», то есть дни без его приема или переход на несеротонинергический препарат либо флувоксамин;
- 3) при ЭД рекомендуется переход на несеротонинергический препарат или добавление антидота, такого как ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа (PD5-I);

Таблица. **Результаты исследований связи сексуальных дисфункций с тревожными расстройствами** [таблица составлена авторами] / The results of research on the relationship of sexual dysfunction with anxiety disorders [table compiled by the authors]

Исследование	Дизайн	Число исследуемых	Пол	Тревожные расстройства	Сексуальные дисфункции
E. Buczak-Stec, H. H. König, A. Hajek, 2019	Систематический Обзор	12 105	Ж 5778 М 6337	ТР	ОСУ; ОПВ; ОГР; ОД
R. E. Pyke, 2020	Систематический обзор	5042	Ж 2872 М 2170	ТР; СФ; ПР; ГТР	ОПВ; СО; ОГР; ОД; ПЭ; ДНП; ВНП
R. Velurajah, O. Brunckhorst, M. Waqar, I. McMullen, K. Ahmed, 2022	Систематический обзор	713 746	М 713 746	ТР; ПТСР; ОКР; СФ	ОГР
T. Herder, S. K. Spoelstra, A. W. M. Peters, H. Knegtering, 2023	Систематический обзор	1199		ТР; ОКР; ПТСР	ОПВ; ОД
A. D. Lykins, E. Janssen, C. A. Graham, 2006	Сравнительное исследование	1062	Ж 699 М 363	ТР	ОПВ; ОГР; ППВ
M. Kotler, H. Cohen, D. Aizenberg, M. Matar, U. Loewenthal, Z. Kaplan, H. Miodownik, Z. Zemishlany, 2000	Сравнительное исследование	91	М 91	ПТСР	ОПВ; ОД; ОСУ
Figueira I., E. Possidente, C. Marques, K. Hayes, 2001	Ретроспективное исследование	58	Ж 25 М 33	ПР; СФ	ОПВ; СО; ОГР; ОД; ПЭ; ДНП; ВНП
C. Bittoni, J. Kiesner, 2022	Сравнительное исследование	213	Ж 213	ТР	ОПВ; ППВ
I. L. Bentsen, A. G. Giralaldi, E. Kristensen, H. S. Andersen, 2015	Систематический обзор	4755	М 4755	ПТСР	ОПВ; ОГР
L. K. Richardson, B. C. Frueh, R. Acierno, 2010	Систематический обзор	103 788	М 103788	ПТСР	ОГР
Y. Xiao, T. Xie, J. Peng, X. Zhou, J. Long, M. Yang, H. Zhu, J. Yang, 2023	Систематический обзор	511	М 511	ТР	ОГР
F. Cour, C. Methorst, 2013	Систематический обзор	17611	Ж 17611	ТР	ОГР
S. Leiblum, C. Brown, J. Wan, L. Rawlinson, 2005	Описательное исследование	103	Ж 103	ТР	ППВ; ОСУ
M. Brauer, M. M. ter Kuile, E. Laan, B. Trimbos, 2009	Сравнительное исследование	142	Ж 142	ТР	ДНП
E. O. Laumann, A. Nicolosi, D. B. Glasser, A. Paik, C. Gingell, E. Moreira, T. Wang, 2005	Систематический обзор	27500	Ж 13 882 М 13 618	ТР	ОПВ; ОСУ; ОД; ДНП; ПЭ
Z. Mohammadzadeh, Z. Khakbazan, M. Rad, F. Farnam, 2023	Перекрестное исследование	398	Ж 398	ТР	ДНП
M. Khandker, S. S. Brady, A. F. Vitonis, R. F. Maclehose, E. G. Stewart, B. L. Harlow, 2011	Сравнительное исследование	480	Ж 480	ТР	ДНП
R. Pereira, C. M. Oliveira, P. J. Nobre, 2018	Описательное исследование	50	М 50	ТР	ДНП
C. R. Mendonça, J. T. Arruda, M. Noll, P. M. O. Campoli, Amaral, 2017	Метаанализ	6632	Ж 6632	ТР	ОГР; ОД; ОСУ
A. L. Montejo, F. Sánchez-Sánchez, De R. Alarcón, J. Matías, B. Cortés, C. Matos, T. Martín-Pinto, P. Ríos, N. González-García, J. M. Acosta, 2024	Проспективное исследование	74	Ж 34 М 40	ТР	ОПВ; ОД; ОГР
C. Şafak Öztürk, H. Arkar, 2017	Описательное исследование	26	Ж 26	ТР	ВНП; ОСУ

Примечание. Ж — женщины; М — мужчины; ТР — тревожное расстройство; СФ — социальная фобия; ПР — паническое расстройство; ГТР — генерализованное паническое расстройство; ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство; ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство; ОСУ — отсутствие сексуального удовлетворения; ОПВ — отсутствие или потеря полового влечения; ОГР — отсутствие генитальной реакции; ОД — оргазмическая дисфункция; СО — сексуальное отвращение; ПЭ — преждевременная эякуляция; ДНП — диспареуния неорганической природы; ВНП — вагинизм неорганической природы; ППВ — повышенное половое влечение.

4) при проблемах с lubricацией также рекомендуется переход на несеротонинергические препараты, снижение их дозы или использование вагинальных смазок.

Авторы также отмечают важность психообразовательно-го и психотерапевтического методов терапии сексуальной дисфункции [76, 77]. Психотерапевтические мероприятия,

необходимые для эффективного лечения сексуальной дис-функции после оптимизации фармакотерапии, направлены на устранение волнения и страха перед сексуальной бли-зостью. Когнитивно-поведенческая терапия, в том числе секс-терапия, доказали свою эффективность при тревож-ных расстройствах и являются составной частью лечения

сексуальных дисфункций, связанных с тревогой [78, 79]. При диспареунии также может быть использована физиотерапия мышц тазового дна, которая помогает уменьшить болезненные ощущения во время сексуального контакта как за счет устранения сопутствующего гипертонуса мышц, который сам по себе может быть болезненным, так и как форма десенсибилизации [80].

Игнорирование сексуальной дисфункции у пациентов с тревожными расстройствами может привести к ухудшению психического состояния, а также снижению приверженности терапии и ее эффективности [81, 82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных источников свидетельствует о широкой распространенности различных сексуальных дисфункций у лиц с тревожными расстройствами. По имеющимся данным, тревога и сексуальная дисфункция взаимосвязаны, однако причинно-следственную связь не всегда удается установить из-за сложности выявления первичности и вторичности этих нарушений в каждом конкретном случае.

Теоретически взаимосвязь между тревогой и сексуальностью может быть описана следующим образом: тревога может привести к сексуальным дисфункциям и наоборот. Единая нейробиологическая основа как тревожных, так и сексуальных расстройств и хороший отклик на аналогичные методы лечения могут указывать на общий источник этих нарушений. Хотя существует много работ, посвященных тревожным расстройствам, лишь в малом числе исследований отражена взаимосвязь с сексуальными дисфункциями. Большинство рассмотренных исследований имело небольшую выборку и носило неоднородный характер, не во всех исследованиях были контрольные группы. Также было использовано множество различных шкал, измеряющих сексуальную функцию, что затрудняло сравнение результатов исследований. В исследованиях были использованы полуструктурированные интервью, анкеты для самооценки, которые не позволили объективно оценить различные фазы цикла сексуальной реакции. Эти методологические различия, а также вариации в диагностических инструментах и ограниченное количество исследований мешают сделать однозначные выводы, а также могут объяснить широкий диапазон данных о распространенности. Кроме того, часто встречающаяся коморбидность психических расстройств, например тревоги и депрессии, не позволяет в полной мере оценить влияние тревоги на сексуальную функцию. Остаются недостаточно изученными сексуальные нарушения у людей старше 50 лет, несмотря на то что тревожные нарушения достаточно распространены и в этой возрастной группе.

На основании проведенного исследования авторами рекомендован следующий алгоритм курации пациентов, страдающих тревожными расстройствами и сексуальными нарушениями. На этапе обращения за психиатрической помощью, наряду со стандартными методами диагностики для определения выраженности психической патологии, целесообразно использовать опросники СФМ (сексуальная формула мужская), СФЖ (сексуальная формула женская) [83] для оценки сексуальной функции. Кроме того, следует учитывать возможное негативное влияние фармакотерапии на сексуальную функцию и оценивать ее на всех этапах лечения для проведения своевременной коррекции.

При выявлении сексуальных нарушений у пациентов с тревожными расстройствами с учетом клинической ситуации по возможности назначаются психотропные препараты

без или с минимальным негативным влиянием на сексуальную функцию. При невозможности применения таких средств после коррекции тревожной симптоматики могут быть снижены дозы используемых психотропных препаратов, осуществляться перерывы в их приеме — в основном за 1-2 дня до предполагаемого сексуального контакта. При сохранении сексуальных нарушений в схему лечения в качестве антидота добавляется антидепрессант без влияния на сексуальную функцию или препараты для коррекции сексуальных нарушений — ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Психотерапевтические мероприятия, включающие секс-терапию, являются неотъемлемой частью лечения сексуальных дисфункций у пациентов с тревожными расстройствами. **ЛВ**

Работа выполнена в рамках Государственного задания Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, № НИОКТР: 1240208000061-8 «Разработка диагностического модуля расстройств тревожно-депрессивного спектра у пациентов с хронической патологией».

The work was carried out within the framework of the State Assignment of Federal State Budgetary Institution V. P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, No. NIOCTR: 1240208000061-8 "Development of a diagnostic module of anxiety-depressive spectrum disorders in patients with chronic pathology".

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования — Ягубов М. И., Кан И. Ю., Добаева Н. В., Айриянц И. Р.

Сбор и обработка материала — Ягубов М. И., Кан И. Ю., Добаева Н. В., Айриянц И. Р.

Статистическая обработка данных — Ягубов М. И., Кан И. Ю., Добаева Н. В., Айриянц И. Р.

Написание текста — Ягубов М. И., Кан И. Ю., Добаева Н. В., Айриянц И. Р.

Редактирование — Ягубов М. И.

Утверждение окончательного варианта статьи — Ягубов М. И., Кан И. Ю., Добаева Н. В., Айриянц И. Р.

Contribution of authors:

Concept and design of the study — Yagubov M. I., Kan I. Yu, Dobaeva N. V., Ayriyants I. R.

Collection and processing of material — Yagubov M. I., Kan I. Yu, Dobaeva N. V., Ayriyants I. R.

Statistical data processing — Yagubov M. I., Kan I. Yu, Dobaeva N. V., Ayriyants I. R.

Text development — Yagubov M. I., Kan I. Yu, Dobaeva N. V., Ayriyants I. R.

Editing — Yagubov M. I.

Approval of the final version of the article — Yagubov M. I., Kan I. Yu, Dobaeva N. V., Ayriyants I. R.

Литература/References

1. Mika T. Risiken für eine Erwerbsminderung bei unterschiedlichen Berufsgruppen [Disability retirement risk for different occupations in Germany. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013; 56 (3): 391-398. German. DOI: 10.1007/s00103-012-1622-0. PMID: 23455556.
2. Anderson R. M. Positive sexuality and its impact on overall well-being. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013; 56 (2): 208-214. DOI: 10.1007/s00103-012-1607-z. PMID: 23361205.
3. Buczak-Stec E., König H. H., Hajek A. The link between sexual satisfaction and subjective well-being: a longitudinal perspective based on the German Ageing

- Survey. Qual Life Res. 2019; 28 (11): 3025-3035. DOI: 10.1007/s11136-019-02235-4. Epub 2019 Jun 29. PMID: 31264125.
4. Brown S. G., Calibuso M. J., Roedl A. L. Women's sexuality, well-being, and the menstrual cycle: methodological issues and their interrelationships. Arch Sex Behav. 2011; 40 (4): 755-765. DOI: 10.1007/s10508-010-9630-3. Epub 2010 May 13. PMID: 20464468.
5. Dehkordi J., Amiri M. Divorce. An international multi-dimensional challenge. Int J Epidemiol Res. 2018; 5. DOI: 10.15171/ijer.2018.14.
6. Gheshlaghi F., Dorvashi G., Aran F., Shafiei F., Najafabadi G. M. The study of sexual satisfaction in Iranian women applying for divorce. Int J Fertil Steril. 2014; 8: 281-288.
7. Maroofi B., Rahimi M., Fathi L., Afrasiabi F. Social and cultural factors affecting the tendency toward emotional divorce (Case Study: Couples referring to counseling centers in Tehran). Q J Women Soc. 2021; 12: 179-184.
8. Ghotbi M., Holakouei N. K., Jazayeri A., Rahimi A. Evaluation of divorce and its factors in divorced person lived in Doulat Abad (Tehran) Social Welfare Quarterly. 2004; 3: 271-286.
9. Zargar F., Neshatdoust H. T. Divorce incidence factors in Falavarjan Township. J Fam Stud. 2007; 3: 737-749.
10. Bolhari J., Ramezanzadeh F., Abedinia N., Naghizadeh M., Pahlavani H., Saberi S. To explore identifying the influencing factors of divorce in Tehran. Iran J Epidemiol. 2012; 8: 82-92.
11. Daneshfar F., Keramat A. Sexual dysfunction and divorce in Iran: A systematic review. J Family Med Prim Care. 2023; 12 (3): 430-439. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_991_22. Epub 2023 Mar 17. PMID: 37122645; PMCID: PMC10131958.
12. Abedinia N., Bolhari J., Ramezanzadeh F., Naghizadeh M. M. Comparison of predisposing and effective factors on divorce application between men and women. J Fam Reprod Health. 2012; 6: 65-72.
13. Mollaioli D., Ciocca G., Limoncin E., Di Sante S., Gravina G. L., Carosa E., Lenzi A., Jannini E. A. F. Lifestyles and sexuality in men and women: the gender perspective in sexual medicine. Reprod Biol Endocrinol. 2020; 18 (1): 10. DOI: 10.1186/s12958-019-0557-9. PMID: 32066450; PMCID: PMC7025405.
14. Lehrner A., Flory J. D., Bierer L. M., Makotkine I., Marmar C. R., Yehuda R. Sexual dysfunction and neuroendocrine correlates of posttraumatic stress disorder in combat veterans: Preliminary findings. Psychoneuroendocrinology. 2016; 63: 271-275. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.015. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26529050.
15. Pyke R. E. Sexual Performance Anxiety. Sex Med Rev. 2020; 8 (2): 183-190. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.07.001. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31447414.
16. Atlantis E., Sullivan T. Bidirectional association between depression and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med. 2012; 9 (6): 1497-1507. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02709.x. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22462756.
17. Буткова Т. В. Суицидальное поведение при семейно-сексуальных дисгармониях: диссертация: 14.00.18. М., 2011. 115 с.
Butkova T. V. Suicidal behavior in family-sexual disharmonies: dissertation: 14.00.18. М., 2011. 115 P. (In Russ.)
18. Briken P., Matthiesen S., Pietras L., Wiessner C., Klein V., Reed G. M., Dekker A. Estimating the Prevalence of Sexual Dysfunction Using the New ICD-11 Guidelines. Dtsch Arztebl Int. 2020; 117 (39): 653-658. DOI: 10.3238/a.rztebl.2020.0653. PMID: 33357346; PMCID: PMC7829447.
19. Laumann E. O., Nicolosi A., Glasser D. B., Paik A., Gingell C., Moreira E., Wang T.; GSSAB Investigators' Group. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. Int J Impot Res. 2005; 17 (1): 39-57. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901250. PMID: 15215881.
20. Kessler R. C., Chiu W. T., Demler O., Merikangas K. R., Walters E. E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005; 62 (6): 617-627. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.617. Erratum in: Arch Gen Psychiatry. 2005; 62 (7): 709. Merikangas, Kathleen R. [added]. PMID: 15939839; PMCID: PMC2847357.
21. Kadri N., Agoub M., El Gnaoui S., Berrada S., Moussaoui D. Prevalence of anxiety disorders: a population-based epidemiological study in metropolitan area of Casablanca, Morocco. Ann Gen Psychiatry. 2007 6: 6. DOI: 10.1186/1744-859X-6-6. PMID: 17291353; PMCID: PMC1802076.
22. Шальнова С. А., Евстифеева С. Е., Деев А. Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами. Терапевтический архив. 2014; 86 (12): 53 60. DOI: 10.17116/terarkh2014861253-60.
Shalnova S. A., Evstifeeva S. E., Deev A. D., et al. Prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its associations with socio-demographic factors. Terapevticheskii arkhiv. 2014; 86 (12): 53 60. (In Russ.) DOI: 10.17116/terarkh2014861253-60.
23. Краснов В. Н., Довженко Т. В., Бобров А. Е. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов первичной медицинской сети. Медицинский вестник. 2010. 11 (516).
Krasnov V. N., Dovzhenko T. V., Bobrov A. E. Anxiety-depressive disorders in patients of the primary medical network. Meditsinskii vestnik. 2010. 11 (516).
24. Herder T., Spoelstra S. K., Peters A. W. M., Knegtering H. Sexual dysfunction related to psychiatric disorders: a systematic review. J Sex Med. 2023; 20 (7): 965-976. DOI: 10.1093/jsxmed/qdad074. PMID: 37279603.
25. Mahmoud S. B., Zouari L., Dammak M., et al. Evaluation of sexuality in 61 subjects suffering from chronic psychosis. Sexologies. 2013; 22 (2): e59-e63.
26. Tharoor H., Kaliappan S. G. A. Sexual dysfunctions in schizophrenia: professionals and patients perspectives. Indian J Psychiatry. 2015; 57 (1): 85-87.
27. Serretti A., Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. Int Clin Psy-chopharmacol. 2011; 26 (3): 130-114. https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328341e434.
28. Serretti A., Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. J Clin Psychopharmacol. 2009; 29 (3): 259-266. https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181a5233f.
29. Moreira E. D. Jr., Brock G., Glasser D. B., Nicolosi A., Laumann E. O., Paik A., Wang T., Gingell C.; GSSAB Investigators' Group. Help-seeking behaviour for sexual problems: the global study of sexual attitudes and behaviors. Int J Clin Pract. 2005; 59 (1): 6-16. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2005.00382.x. PMID: 15707457.
30. Barnhoorn P. C., Prins I. C., Zuurveen H. R., Oudsten B. L. D., Ouden M. E. M. D., Numans M. E., Elzevier H. W., van Ek G. F. Let's talk about sex: exploring factors influencing the discussion of sexual health among chronically ill patients in general practice. BMC Prim Care. 2022; 23 (1): 49. DOI: 10.1186/s12875-022-01660-8. PMID: 35305576; PMCID: PMC8934468.
31. Laurent S. M., Simons A. D. Sexual dysfunction in depression and anxiety: conceptualizing sexual dysfunction as part of an internalizing dimension. Clin Psychol Rev. 2009; 29 (7): 573-585. DOI: 10.1016/j.cpr.2009.06.007. Epub 2009 Jun 24. PMID: 19632022.
32. Corretti G., Baldi I. The relationship between anxiety disorders and sexual dysfunction. Psychiatric Times. 2007; 24 (9): 58-59.
33. Corretti G., Pierucci S., De Scisciolo M., Nisita C. Comorbidity between social phobia and premature ejaculation: study on 242 males affected by sexual disorders. J Sex Marital Ther. 2006; 32 (2): 183-187. DOI: 10.1080/00926230500442342. PMID: 16418108.
34. de Kruff M. E., ter Kuile M. M., Weijenborg P. T., van Lankveld J. J. Vaginismus and dyspareunia: is there a difference in clinical presentation? J Psychosom Obstet Gynaecol. 2000; 21 (3): 149-155. DOI: 10.3109/01674820009075622. PMID: 11076336.
35. Forbes M. K., Baillie A. J., Schniering C. A. A Structural Equation Modeling Analysis of the Relationships between Depression, Anxiety,

- and Sexual Problems over Time. *J Sex Res.* 2016; 53 (8): 942-954. DOI: 10.1080/00224499.2015.1063576. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26488460.
36. *Rosen R. C., Althof S.* Impact of premature ejaculation: the psychological, quality of life, and sexual relationship consequences. *J Sex Med.* 2008; 5 (6): 1296-307. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00825.x. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18422496.
 37. *Althof S. E.* Quality of life and erectile dysfunction. *Urology.* 2002; 59, 803-810.
 38. *McCabe M. P.* The role of anxiety in the development and maintenance of sexual 14 dysfunction in men and women. *International Journal of Stress Management.* 2005; 12, 15: 379-388. DOI: 10.1037/1072-5245.12.4.379.
 39. *Shifren J. L., Monz B. U., Russo P. A., Segreti A., Johannes C. B.* Sexual 23 problems and distress in United States women: Prevalence and correlates. *Obstetrics 24 & Gynecology.* 2008; 112: 970-997.
 40. *Hoyer J., Uhlmann S., Rambow J., Jacobi F.* Reduction of sexual dysfunction: 1 By-product of cognitive-behavioral therapy for psychological disorders? Sexual and 2 Relationship Therapy. 2009; 24: 64-73. DOI: 10.1080/14681990802649938.
 41. *Kotler M., Cohen H., Aizenberg D., Matar M., Loewenthal U., Kaplan Z., Miodownik H., Zemishlany Z.* Sexual dysfunction in male posttraumatic stress disorder patients. *Psychother Psychosom.* 2000; 69 (6): 309-315. DOI: 10.1159/000012413. PMID: 11070443.
 42. *Kaplan H. S.* Anxiety and sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry.* 1988; 49 Suppl: 21-25. PMID: 3170497.
 43. *Van minnen A., Kampman M.* The interaction between anxiety and sexual functioning: A controlled study of sexual functioning in women with anxiety disorders. *Sexual and Relationship Therapy* February 2000; 15 (1): 47-57. DOI: 10.1080/14681990050001556.
 44. *Figueira I., Possidente E., Marques C., Hayes K.* Sexual dysfunction: a neglected complication of panic disorder and social phobia. *Arch Sex Behav.* 2001; 30 (4): 369-377. DOI: 10.1023/a: 1010257214859. PMID: 11446198.
 45. *Aksoy U. M., Aksoy S. G., Maner F., Gokalp P., Yanik M.* Sexual dysfunction in obsessive compulsive disorder and panic disorder. *Psychiatr Danub.* 2012; 24 (4): 381-385. PMID: 23132189.
 46. *Lykins A. D., Janssen E., Graham C. A.* The relationship between negative mood and sexuality in heterosexual college woman and men. *J Sex Res.* 2006; 43 (2): 136-143. DOI: 10.1080/00224490609552308. PMID: 16817060.
 47. *Bittoni C., Kiesner J.* Sexual Desire in Women: Paradoxical and Nonlinear Associations with Anxiety and Depressed Mood. *Arch Sex Behav.* 2022; 51 (8): 3807-3822. DOI: 10.1007/s10508-022-02400-w. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36123564; PMCID: PMC9663363.
 48. *Rajkumar R. P., Kumaran A. K.* Depression and anxiety in men with sexual dysfunction: a retrospective study. *Compr Psychiatry.* 2015; 60: 114-118. DOI: 10.1016/j.comppsy.2015.03.001. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25818906.
 49. *Liu Q., Zhang Y., Wang J., Li S., Cheng Y., Guo J., Tang Y., Zeng H., Zhu Z.* Erectile Dysfunction and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* 2018; 15 (8): 1073-1082. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.05.016. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29960891.
 50. *Hedon F.* Anxiety and erectile dysfunction: a global approach to ED enhances results and quality of life. *Int J Impot Res.* 2003; 15 Suppl 2: S16-19. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900994. PMID: 12825100.
 51. *Tignol J., Martin-Guehl C., Aouizerate B., et al.* Social phobia and premature ejaculation: a case-control study. *Depress Anxiety* 2006; 23: 153-157.
 52. *Blumentals W. A., Gomez-Camirero A., Brown R. R., et al.* A case-control study of erectile dysfunction among men diagnosed with panic disorder. *Int J Impot Res.* 2004; 16: 299-302.
 53. *Okulate G., Olayinka O., Dogunro A. S.* Erectile dysfunction: prevalence and relationship to depression, alcohol abuse and panic disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 209-213.
 54. *Rajkumar R. P., Kumaran A. K.* The association of anxiety with the subtypes of premature ejaculation: a chart review. *Prim Care Companion CNS Disorders.* 2014; 16 (4).
 55. *Corona C., Mannucci E., Petrone L., et al.* Psycho-biological correlates of free-floating anxiety symptoms in male patients with sexual dysfunctions. *J Androl.* 2006; 27: 86-93.
 56. *Waldinger M. D.* Towards evidence-based genetic research on lifelong premature ejaculation: a critical evaluation of methodology. *Korean J Urol.* 2011; 52: 1-8.
 57. *Bentsen I. L., Giraldi A. G., Kristensen E., Andersen H. S.* Systematic Review of Sexual Dysfunction Among Veterans with Post-Traumatic Stress Disorder. *Sex Med Rev.* 2015; 3 (2): 78-87. DOI: 10.1002/smrv.47. Epub 2015 Dec 2. PMID: 27784548.
 58. *Richardson L. K., Frueh B. C., Acierno R.* Prevalence estimates of combat-related post-traumatic stress disorder: critical review. *Aust N Z J Psychiatry.* 2010; 44 (1): 4-19. DOI: 10.3109/00048670903393597. PMID: 20073563; PMCID: PMC2891773.
 59. *Velurajah R., Brunckhorst O., Waqar M., McMullen I., Ahmed K.* Erectile dysfunction in patients with anxiety disorders: a systematic review. *Int J Impot Res.* 2022; 34 (2): 177-186. DOI: 10.1038/s41443-020-00405-4. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33603242; PMCID: PMC8964411.
 60. *Xiao Y., Xie T., Peng J., Zhou X., Long J., Yang M., Zhu H., Yang J.* Factors associated with anxiety and depression in patients with erectile dysfunction: a cross-sectional study. *BMC Psychol.* 2023; 11 (1): 36. DOI: 10.1186/s40359-023-01074-w. PMID: 36739441; PMCID: PMC9899110.
 61. *Cour F., Methorst C.* Troubles de l'excitation chez la femme [Women's arousal disorders]. *Prog Urol.* 2013; 23 (9): 575-85. French. DOI: 10.1016/j.purol.2012.11.002. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23830251.
 62. *Leiblum S., Brown C., Wan J., Rawlinson L.* Persistent sexual arousal syndrome: a descriptive study. *J Sex Med.* 2005; 2 (3): 331-7. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2005.20357.x. PMID: 16422863.
 63. *Ягубов М. И., Кан И. Ю., Айрияныц И. П.* Клинико-диагностические особенности и терапия оргазмических дисфункций при расстройствах тревожно-депрессивного спектра. *Лечащий Врач.* 2024; 7 (27): 54-62. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.7.008>.
 64. *Yagubov M. I., Kan I. Yu, Ayriyants I. R.* Clinical and diagnostic features and therapy of orgasmic dysfunction in anxiety-depressive spectrum disorders. *Lechaschi Vrach.* 2024; 7 (27): 54-62. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.7.008>.
 64. *Zilbergeld B.* The New Male Sexuality. New York: Bantam Books, 1993. 19 p.
 65. *Dunn K. M., Croft P. R., Hackett G. I.* Association of sexual problem with social, psychological, and physical problems in men and women: a cross sectional population survey. *J Epidemiol Community Health.* 1999; 53: 144-148.
 66. *Althof S. E., Lieblum S. R., Chevert-Measson M., et al.* Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. In: Lue T. F., Basson R., Rosen R., et al, eds. *Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men and Women.* Paris: Editions 21; 2004: 73-116.
 67. *Kathryn S. K. H., Cynthia G.* The role of cultural factors in the course and treatment of sexual problems, in *The Cultural Context of Sexual Pleasure and Problems: Psychotherapy with Diverse Clients.* Routledge. 2012; 308-329.
 68. *Pincus T., Esther R., DeWalt D. A., Callahan L. F.* Social conditions and selfmanagement are more powerful determinants of health than access to care. *Ann Intern Med.* 1998; 129 (5): 406-411. DOI: 10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00011.
 69. *Brauer M., ter Kuile M. M., Laan E., Trimpos B.* Cognitive-affective correlates and predictors of superficial dyspareunia. *J Sex Marital Ther.* 2009; 35 (1): 1-24. DOI: 10.1080/00926230802525604.
 70. *Mohammadzadeh Z., Khakbazan Z., Rad M., Farnam F.* Comparison of pain catastrophizing and anxiety in patients with dyspareunia and healthy women: a cross-sectional study. *J Med Life.* 2023; 16 (2): 220-226. DOI: 10.25122/jml-2022-0234. PMID: 36937475; PMCID: PMC10015566.
 71. *Fenton B. W.* Limbic associated pelvic pain: a hypothesis to explain the diagnostic relationships and features of patients with chronic pelvic pain. *Med Hypotheses.* 2007; 69 (2): 282-286. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.12.025. Epub 2007 Feb 9. PMID: 17292560.

72. Khandker M., Brady S. S., Vitonis A. F., Maclehose R. F., Stewart E. G., Harlow B. L. The influence of depression and anxiety on risk of adult onset vulvodynia. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011; 20 (10): 1445-51. DOI: 10.1089/jwh.2010.2661. Epub 2011 Aug 8. PMID: 21823918; PMCID: PMC3186444.
73. Pereira R., Oliveira C. M., Nobre P. J. Pain Intensity and Sexual Functioning in Men with Genital Pain: The Mediation Role of Sexually Related Thoughts. *J Sex Marital Ther*. 2018; 44 (3): 238-248. DOI: 10.1080/0092623X.2017.1405298. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29144855.
74. Mendonça C. R., Arruda J. T., Noll M., Campoli P. M. O., Amaral W. N. D. Sexual dysfunction in infertile women: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 215: 153-163. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.06.013. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28628848.
75. Montejó A. L., Sánchez-Sánchez F., De Alarcón R., Matías J., Cortés B., Matos C., Martín-Pinto T., Ríos P., González-García N., Acosta J. M. Switching to Vortioxetine in Patients with Poorly Tolerated Antidepressant-Related Sexual Dysfunction in Clinical Practice: A 3-Month Prospective Real-Life Study. *J Clin Med*. 2024; 13 (2): 546. DOI: 10.3390/jcm13020546. PMID: 38256680; PMCID: PMC10816261.
76. Montejó A. L., Prieto N., de Alarcón R., Casado-Espada N., de la Iglesia J., Montejó L. Management Strategies for Antidepressant-Related Sexual Dysfunction: A Clinical Approach. *J Clin Med*. 2019; 8 (10): 1640. DOI: 10.3390/jcm8101640. PMID: 31591339; PMCID: PMC6832699.
77. Салахова А. И., Ягубов М. И. Сексуальная дисфункция при применении антидепрессантов у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами (алгоритм ведения и коррекции). Современная терапия психических расстройств. 2024 (2), 56-67. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.006>.
Salakhova A. I., Yagubov M. I. Sexual dysfunction in the use of antidepressants in patients with anxiety and depressive disorders (algorithm of management and correction). *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2024 (2), 56-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.006>.
78. Pereira V. M., Arias-Carrión O., Machado S., Nardi A. E., Silva A. C. Sex therapy for female sexual dysfunction. *Int Arch Med*. 2013; 6 (1): 37. DOI: 10.1186/1755-7682-6-37. PMID: 24066697; PMCID: PMC3849542.
79. Şafak Öztürk C., Arkar H. Vajinismuslu Çiftlerde Bilişsel Davranışçı Terapinin Cinsel Doyum, Evlilik Uyumu, Depresyon ve Anksiyete Belirti Düzeyleri Üzerine Etkisi [Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Sexual Satisfaction, Marital Adjustment, and Levels of Depression and Anxiety Symptoms in Couples with Vaginismus]. *Türk Psikiyatri Derg*. 2017; 28 (3): 172-180. Turkish. PMID: 28936816.
80. Rosenbaum T. Y., Owens A. The role of pelvic floor physical therapy in the treatment of pelvic and genital pain-related sexual dysfunction (CME). *J Sex Med*. 2008; 5 (3): 513-523; quiz 524-5. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00761.x. PMID: 18304280.
81. Bossini L., Fortini V., Casolaro I., Caterini C., Koukouna D., Cecchini F., Benbow J., Fagioli A. Dysfunkcje seksualne, choroby psychiczne a jakość życia — praca przeglądowa [Sexual dysfunctions, psychiatric diseases and quality of life: a review]. *Psychiatr Pol*. 2014; 48 (4): 715-26. Polish. PMID: 25314799.
82. Basson R., Gilks T. Women's sexual dysfunction associated with psychiatric disorders and their treatment. *Womens Health (Lond)*. 2018; 14: 1745506518762664. DOI: 10.1177/1745506518762664. PMID: 29649948; PMCID: PMC5900810.
83. Васильченко Г. С. Сексopatология. Справочник. М.: Медицина, 1990. 576 с.
Vasilchenko G. S. Sexopathology. Reference book. Moscow: Medicina, 1990. 576 P. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Ягубов Михаил Ибрагимович, д.м.н., руководитель отделения сексологии, Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10; yagubov@mail.ru

Кан Игорь Юльевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения сексологии, Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10; y.iuwanow@yandex.ru

Добаева Наида Владимировна, к.м.н. научный сотрудник отделения сексологии, Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10; dona19@mail.ru

Айрияны Ирина Рудольфовна, к.м.н., научный сотрудник отделения сексологии, Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10; nira69@mail.ru

Information about the authors:

Mikhail I. Yagubov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Sexology, Moscow Research Institute of Psychiatry, a branch of the Federal State Budgetary Institution V. P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 b. 10 Poteshnaya str., Moscow, 107076, Russia; yagubov@mail.ru

Igor Yu. Kan, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Sexology, Moscow Research Institute of Psychiatry, a branch of the Federal State Budgetary Institution V. P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 b. 10 Poteshnaya str., Moscow, 107076, Russia; y.iuwanow@yandex.ru

Naida V. Dobaeva, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Department of Sexology, Moscow Research Institute of Psychiatry, a branch of the Federal State Budgetary Institution V. P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 b. 10 Poteshnaya str., Moscow, 107076, Russia; dona19@mail.ru

Irina R. Ayriyants, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Department of Sexology, Moscow Research Institute of Psychiatry, a branch of the Federal State Budgetary Institution V. P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 b. 10 Poteshnaya str., Moscow, 107076, Russia; nira69@mail.ru

Поступила/Received 01.08.2024

Поступила после рецензирования/Revised 04.09.2024

Принята в печать/Accepted 08.09.2024

Немедикаментозная коррекция психосоматических расстройств

Л. Г. Агасаров¹ ✉

Т. В. Кончугова²

Е. И. Чесникова³

И. А. Бокова⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии, Москва, Россия, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, lev.agasarov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5218-1163>

² Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии, Москва, Россия, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, umc-rnc@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0991-8988>

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, chesnikova_e_i@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2603-6170>

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, ire08@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>

Резюме

Введение. Статья затрагивает вопросы механизмов и результативности немедикаментозной коррекции постстрессовых расстройств у лиц опасных профессий.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 90 мужчин с высоким уровнем профессионального стрессирования в возрасте от 35 до 45 лет, клиническая картина болезни которых отличалась переплетением нервно-психических и кардиоваскулярных нарушений. При этом клиническую оценку психического состояния отобранных в исследование лиц сопоставляли с результатами патопсихологического тестирования. В ходе анализа уровня сердечно-сосудистой деятельности применяли методы электро- и эхокардиографии, используя в виде дополнительного тестирования дозированных физических нагрузок. В собственно лечебной фазе пациенты, путем рандомизации, были распределены на три группы, в которых в качестве базового назначали медикаментозное пособие. Наряду с этим в двух первых группах по отдельности использовали дыхательно-релаксационный тренинг (в качестве релаксирующей техники) или чрескожную электронейростимуляцию, в 3-й — сочетание данных способов. **Результаты.** На первом этапе исследования был определен характер нервно-психических и кардиоваскулярных сдвигов, тесно переплетенных в клинической картине. В ходе оценки результативности лечения предложенный комплекс предсказуемо был эффективнее сравниваемых групп в плане улучшения или даже восстановления показателей как психического состояния, так и сердечно-сосудистой деятельности. Катамнестический анализ, выполненный по истечении полугода, подтвердил устойчивость достигаемых результатов именно в случае сочетанного воздействия.

Заключение. Разработанный лечебный комплекс обеспечивает должную эффективность и терапевтическую надежность воздействия, а само исследование открывает перспективы оптимизации программ коррекции при постстрессовых расстройствах.

Ключевые слова: постстрессовые расстройства, кардиоваскулярные нарушения, дыхательно-релаксационный тренинг, чрескожная электронейростимуляция

Для цитирования: Агасаров Л. Г., Кончугова Т. В., Чесникова Е. И., Бокова И. А. Немедикаментозная коррекция психосоматических расстройств. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 117-120. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.017>

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

Non-pharmacological correction of psychosomatic disorders

Lev G. Agasarov¹ ✉

Tatiana V. Konchugova²

Ekaterina I. Chesnikova³

Irina A. Bokova⁴

¹ National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, lev.agasarov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5218-1163>

² National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, umc-rnc@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0991-8988>

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, chesnikova_e_i@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2603-6170>

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ire08@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>

Abstract

Background. The article touches upon the issues of non-drug correction of post-stress disorders in persons of dangerous professions.

Materials and methods. There were 90 men with a high level of occupational stress aged 35 to 45 years, whose clinical picture was distinguished by the interweaving of neuropsychiatric and cardiovascular disorders. At the same time, the clinical assessment of the mental state of the individuals selected for the study was compared with the results of pathopsychological testing. In the course of the analysis of the level of cardiovascular activity, the methods of electro- and echocardiography were used, using dosed physical activity as an additional test. In the treatment phase itself, the patients, by randomization, were divided into three groups, in which medication was prescribed as the baseline. Along with this, in the first two groups, breathing-relaxation training (as a relaxation technique) or transcutaneous electrical neurostimulation was used separately, in the 3rd — a combination of these methods.

Results. At the first stage of the study, the peculiarities of the nature of neuropsychiatric and cardiovascular shifts, closely intertwined in the observed individuals, were determined. A catamnestic analysis, performed after six months, confirmed the stability of the results achieved in the case of combined exposure.

Conclusion. The developed therapeutic complex provides the proper effectiveness and therapeutic reliability of the effect, and the study itself opens up prospects for optimizing correction programs in post-stress disorders.

Keywords: post-stress disorders, cardiovascular disorders, breathing-relaxation training, transcutaneous electrical neurostimulation

For citation: Agasarov L. G., Konchugova T. V., Chesnikova E. I., Bokova I. A. Non-pharmacological correction of psychosomatic disorders. *Lechaschi Vrach.* 2024; 12 (27): 117-120. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.017>

Conflict of interests. Not declared.

Одной из принципиально значимых тем научной специальности «восстановительная медицина» является разработка новых результативных способов лечебного воздействия. В данном контексте особо приветствуется сочетанное использование различных техник, направленное на повышение эффективности проводимой коррекции. Это положение полностью приложимо к проблеме постстрессовых нарушений у лиц, отличающихся высоким уровнем профессионального стрессирования и, в частности, неоднократно участвующих в оперативно-боевом применении [1-3]. Причем выявляемое в данных случаях переплетение психических и соматических, преимущественно кардиоваскулярных нарушений [3] отличается устойчивостью к известным лечебным техникам. В свою очередь, это требует поиска новых способов воздействия или их сочетаний. К подобным, причем патогенетически направленным способам следует отнести комплексы, состоящие из психорелаксации и физической (электрической) стимуляции, доступные и для самостоятельного использования. В качестве первой из них представляет интерес техника дыхательно-релаксационного тренинга [2], второй — чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС) [4], обеспечивающая по принципу обратной связи стабилизацию функционального состояния организма [5]. Сочетание предложенных техник способно повысить результативность воздействия при изучаемых патологических состояниях, подтверждение чего и стало целью настоящего исследования.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 90 мужчин в возрасте от 35 до 45 лет (в среднем — 38,8 года), связанных по роду деятельности с высоким уровнем стрессирования и, следовательно, отчетливыми нервно-психическими и кардиоваскулярными расстройствами.

Методы диагностики. Оценку психического состояния пациентов сопоставляли с результатами патопсихологического тестирования, используя шкалы самочувствия — активности — настроения (САН) и тревожности Спилбергера — Ханина. При анализе сердечно-сосудистой деятельности использовали электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях с помощью ЭК 34-01 (Россия) и эхокардиографию на аппарате «Combison-5» с приставкой «Doppler-300» (Австрия). Резервные возможности организма оценивали на основании теста дозированных физических нагрузок,

используя пробу с приседаниями. В качестве контроля было проанализировано состояние 20 условно здоровых лиц в возрасте от 30 до 40 лет.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Пациенты путем рандомизации были распределены на три лечебные группы, в которых базовым явилось медикаментозное пособие, включающее, в первую очередь, прием мягких психотропных и гипотензивных средств. Помимо того, в 1-й и 2-й группах (обозначенных как № 1 и № 2) по отдельности использовали дыхательно-релаксационный тренинг или ЧЭНС, а в 3-й (основной) группе был применен комплекс этих методов.

В качестве справки. В ходе релаксационного тренинга дыхание без изменения его глубины осуществляется животом, при этом пациент должен сосредоточиться в соответствующие моменты на произносимых словах «вдох» и «выдох», объединяя таким образом физическое и психологическое воздействие [2]. ЧЭНС, являющаяся до известной степени пограничной методикой между физио- и рефлексотерапией, заключается в раздражении обширных областей кожи с помощью портативных одно- или многоканальных приборов [4-6]. Наблюдаемый здесь эффект соотносим с принципами аккомодации — формирования ориентировочной реакции путем сличения стимула со следами предшествующих раздражителей [5-6].

Лечебный курс во всех группах продолжался в течение 5 недель. При этом психорелаксацию выполняли ежедневно по 15-20 минут, а нейростимуляцию зон верхних и нижних конечностей, используя многоцелевой аппарат МНДЭП (Россия), — три раза в неделю, по 10-15 минут на процедуру.

В ходе оценки эффективности лечения выделяли «значительное улучшение» — регресс субъективных и объективных характеристик; «улучшение» — изменения преимущественно субъективных показателей (объединенных в единый блок «улучшение»), «отсутствие эффекта» и «ухудшение». Анализ полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической вариационной статистики, используя комплекс Stastica for Windows v. 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На первом этапе работы были уточнены особенности нервно-психического и соматического реагирования пациентов

на профессиональный стресс. Установлено, что в незначительном (16%) количестве наблюдений преобладают аффективные, преимущественно тревожно-депрессивные реакции, тогда как в большей части (42%) доминируют астено-невротические проявления, причем нередко ипохондрически окрашенные. Отмеченные сдвиги были подтверждены в ходе тестирования по методу САН, отразившего достоверное снижение таких позиций, как «самочувствие» (на 21%) и «настроение» (на 26%). Согласно шкалам Спилберга — Ханина, умеренный уровень реактивной составляющей сочетался с высокой личностной тревожностью у всех пациентов.

В соматическом статусе прослеживались устойчивые нарушения, проявляющиеся, в первую очередь, в виде артериальной гипертензии (табл. 1).

Эти характеристики были дополнены результатами ЭКГ, выявившими наличие синусовой тахикардии, стенокардии и экстрасистолии в диапазоне 24–35% наблюдений. Представленные сведения свидетельствовали о необходимости выполнения корректирующих мероприятий, включая предложенный комплекс немедикаментозных способов воздействия. Эффективность сравниваемых при этом техник представлена в табл. 2.

Таблица 1. Показатели сердечно-сосудистой деятельности в группе (M ± m) [таблица составлена авторами] / Cardiovascular performance indicators in the group (M ± m) [table compiled by the authors]

Показатели	Группы	
	Пациенты (90)	Контроль (20)
Частота сердечных сокращений (ЧСС), уд./мин	75,0 ± 0,41*	65,2 ± 1,75
Систолическое артериальное давление (САД), мм рт. ст.	145 ± 2,2*	125 ± 3,7
Диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт. ст.	87 ± 1,6	81 ± 1,9
Двойное произведение	113 ± 2,9*	81 ± 2,2
Тест на приседания		
Сердечный нагрузочный индекс	105 ± 1,13*	94 ± 3,67
Индекс Рюфье	9,39 ± 0,21	8,45 ± 0,59
Коэффициент физической адаптации	52,4 ± 1,84	46,9 ± 0,32

Примечание. В скобках — число наблюдений; * — достоверность различий с контролем.

Таблица 2. Эффективность различных способов воздействия [таблица составлена авторами] / Efficacy of different modes of exposure [table compiled by the authors]

Группы	Эффективность					
	Улучшение		Без эффекта		Ухудшение	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-я (30)	12	40	18	60	—	—
2-я (30)	14	46	16	54	—	—
3-я (30)	19	64	10	33	1	3
Критерий Пирсона χ^2	$\chi^2_{1,2} = 1,69$ ($p > 0,05$) $\chi^2_{1,3} = 10,2$ ($p < 0,05$) $\chi^2_{2,3} = 11,7$ ($p < 0,05$)					

Примечание. В скобках — число наблюдений.

Таблица 3. Динамика показателей сердечно-сосудистой деятельности (M ± m) [таблица составлена авторами] / Dynamics of cardiovascular activity indicators (M ± m) [table compiled by the authors]

Показатели	Этап	Группы		
		1-я (30)	2-я (30)	3-я (39)
ЧСС, уд./мин	До	75,0 ± 0,49	74,0 ± 0,49	75,0 ± 0,49
	После	74,3 ± 1,2	73,3 ± 1,2	70,3 ± 1,2
САД, мм рт. ст.	До	147 ± 2,3	145 ± 2,1	143 ± 2,0
	После	144 ± 1,4	142 ± 1,4	135 ± 1,6*
ДАД, мм рт. ст.	До	87 ± 1,8	87 ± 1,5	88 ± 1,4
	После	86 ± 1,7	85 ± 1,9	82,6 ± 0,9*
Тест на приседания				
Двойное произведение	До	117 ± 1,3	114,7 ± 1,5	114,8 ± 2,0
	После	114 ± 1,7	111,4 ± 1,8	101 ± 1,9
Сердечный нагрузочный индекс	До	125 ± 1,49	125 ± 1,51	124 ± 1,57
	После	123 ± 1,88	121 ± 1,80	117 ± 1,61*
Индекс Рюфье	До	9,46 ± 0,41	9,41 ± 0,48	9,45 ± 0,52
	После	9,26 ± 1,15	9,16 ± 1,18	8,95 ± 1,52

Примечание. В скобках — число наблюдений; * — достоверность внутригрупповых изменений при $p < 0,05$.

Таблица 4. Устойчивость результатов (%) [таблица составлена авторами] / Sustainability of results (%) [table compiled by the authors]

Группы	Этапы	Результативность
1-я	1/2	40/37
2-я	1/2	46/39
3-я	1/2	64/57

Примечание. Этапы: 1 — по завершении лечения, 2 — через полгода.

Наблюдаемые при этом положительные сдвиги в психическом статусе, причем преимущественно (правда, вне достоверности межгрупповых различий) в основной группе, нашли отражение в тенденции к восстановлению объективных критериев — умеренном (в пределах 5–10%) росте показателей САН и, напротив, отчетливым ($p < 0,05$) снижении уровня личностной тревожности.

Предложенный комплекс был также результативнее в плане улучшения показателей сердечно-сосудистой деятельности, причем достоверно превосходил изменения в группах сравнения (табл. 3). Это обеспечило возможность снижения дозирования (в 15% наблюдений) или даже отмены (2%) применяемых медикаментозных средств.

С другой стороны, результаты электрофизиологического исследования свидетельствовали о сохранении в целом частоты патологических признаков, независимо от методов воздействия. Выполненный по истечении полугодия катанестический анализ подтвердил устойчивость достигнутых результатов именно в случае комплексного воздействия (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанный лечебный комплекс обеспечивает должную результативность и терапевтическую надежность воздействия, а сама работа вносит известный

вклад в оптимизацию программ коррекции постстрессовых расстройств. Не исключено, что предложенный подход будет результативен и при других видах психосоматической патологии, открывая перспективы дальнейших исследований. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Агасаров Л. Г.
 Концепция и дизайн исследования — Агасаров Л. Г.
 Написание текста — Бокова И. А.
 Сбор и обработка материала — Чесникова Е. И.
 Обзор литературы — Бокова И. А., Чесникова Е. И.
 Анализ литературы — Кончугова Т. В.
 Редактирование — Кончугова Т. В.
 Утверждение окончательного варианта статьи — Агасаров Л. Г.

Contribution of authors:

Concept of the article — Agasarov L. G.
 Study concept and design — Agasarov L. G.
 Text development — Bokova I. A.
 Collection and processing of material — Chesnikova E. I.
 Literature review — Bokova I. A., Chesnikova E. I.
 Literature analysis — Konchugova T. V.
 Editing — Konchugova T. V.
 Approval of the final version of the article — Agasarov L. G.

Литература/References

1. Агасаров Л. Г. Рефлексотерапия при распространенных заболеваниях нервной системы. М., 2017. 240 с.
 Agasarov L. G. Reflexotherapy in common diseases of the nervous system. M., 2017. 240 p. (In Russ.)
2. Айвазян Т. А., Зайцев В. П., Языкова Т. А. и др. Дыхательно-релаксационный тренинг в лечении больных, оперированных по поводу неспецифических заболеваний легких. Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2015; 3: 4-6.
 Aivazyan T. A., Zaitsev V. P., Yazykova T. A., et al. Respiratory-relaxation training in the treatment of patients operated on for nonspecific lung diseases. Voprosy resortologii, physioterapii i LFK. 2015; 3: 4-6. (In Russ.)
3. Бокова И. А., Агасаров Л. Г. Инновационный комплекс коррекции постстрессовых нарушений. Лечащий Врач. 2021; 5: 14-16.
 Bokova I. A., Agasarov L. G. Innovative complex of correction of post-stress disorders. Lechachachy Vrach. 2021; 5: 14-16. (In Russ.)
4. Дробышев В. А., Шпагина Л. А., Рязкин С. Ю. и др. Клинико-функциональные аспекты лечебного применения динамической электронейростимуляции. Екатеринбург, 2020. 212 с.
 Drobyshev V. A., Shpagina L. A., Ryazkin S. Yu., et al. Clinical and functional aspects of the therapeutic application of dynamic electroneurostimulation. Ekaterinburg, 2020. 212 p. (In Russ.)
5. Разумов А. Н., Василенко А. М., Бобровницкий И. П. и др. Динамическая электронейростимуляция. Екатеринбург, 2008. 139 с.
 Razumov A. N., Vasilenko A. M., Bobrovnikitsky I. P., et al. Dynamic electroneurostimulation. Ekaterinburg, 2008. 139 p. (In Russ.)
6. Свинцова Г. А. Возможности динамической электронейростимуляции для улучшения контроля резистентной артериальной гипертензии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2010. 17 с.
 Svintsova G. A. Possibilities of dynamic electroneurostimulation to improve the control of resistant arterial hypertension: Synopsis of a thesis prepared by candidate of medical sciences. M., 2010. 17 p. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Агасаров Лев Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; главный научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, Федеральное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, 32; lev.agasarov@mail.ru

Кончугова Татьяна Венедиктовна, д.м.н., профессор, заведующая отделом физиотерапии и рефлексотерапии, Федеральное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, 32; профессор кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; umc-rnc@mail.ru

Чесникова Екатерина Ивановна, заместитель главного врача университетской клиники № 5, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; shesnikova@gmail.com

Бокова Ирина Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; Ire08@mail.ru

Information about the authors:

Lev G. Agasarov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Restorative Medicine, Rehabilitation and Balneology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; Chief Researcher of the Department of Physiotherapy and Reflexology, Federal State Institution National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 32 Novy Arbat Str., Moscow, 121099, Russia; lev.agasarov@mail.ru

Tatiana V. Konchugova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Physiotherapy and Reflexology Department, Federal State Institution National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 32 Novy Arbat Str., Moscow, 121099, Russia; Professor of the Department of Restorative Medicine, Rehabilitation and Balneology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; umc-rnc@mail.ru

Ekaterina I. Chesnikova, Deputy Chief Physician of University Hospital No. 5, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; shesnikova@gmail.com

Irina A. Bokova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Restorative Medicine, Rehabilitation and Balneology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; Ire08@mail.ru

Поступила/Received 11.02.2024

Поступила после рецензирования/Revised 19.03.2024

Принята в печать/Accepted 24.03.2024