



RNMOT

WWW.RNMOT.RU

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

# ТЕРАПИЯ

## THERAPY

### В НОМЕРЕ:

#### ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

«В НОМЕРЕ ОБСУЖДАЮТСЯ МАЛОИЗУЧЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА И РОЛЬ МАРКЕРОВ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ (ХОБЛ) И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ (У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ). ОПИСАНЫ НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ХОБЛ И САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА, СПОСОБСТВУЮЩЕЕ РАЗВИТИЮ СИНДРОМА «ВЗАИМНОГО ОТЯГОЩЕНИЯ».

**В.И. ТРОФИМОВ,**

*д.м.н., профессор,*

*заведующий кафедрой госпитальной терапии*

*Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова*

- КАРДИОЛОГИЯ
- РЕВМАТОЛОГИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ОНКОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ

### MAIN ISSUE:

#### PULMONOLOGY

«UNDERSTUDIED MECHANISMS OF PATHOGENESIS AND THE ROLE OF THE INFLAMMATORY PROCESS ACTIVITY MARKERS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES (COPD) AND BRONCHIAL ASTHMA (IN CHILDREN AND ADULTS) ARE THAT HAVE A CONTRIBUTION TO «MUTUAL BURDEN SYNDROME» DEVELOPMENT ARE DESCRIBED».

**TROFIMOV V.I.,**

*MD, professor,*

*head of the Department of hospital therapy,*

*Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State*

*Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia*

- CARDIOLOGY
- RHEUMATOLOGY
- ENDOCRINOLOGY
- INFECTIOUS DISEASES
- ONCOLOGY
- NEUROLOGY



Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева

116

# НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 17-19 НОЯБРЯ 2021

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ВЫСТАВОЧНЫЙ  
ЦЕНТР  
«КРОКУС-ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте [congress.rnmot.ru](http://congress.rnmot.ru)

Конгресс-оператор: 000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1  
Телефон: +7(495)518-26-70  
Электронная почта: [info@kstgroup.ru](mailto:info@kstgroup.ru)

**KST**







RNMOT

# ТЕРАПИЯ

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

# 08 THERAPY

## 2021

### «Терапия»

научно-практический рецензируемый журнал

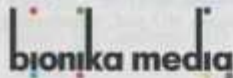
Выходит 10 раз в год  
Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
ПИ № ФС77-60473 от 30 декабря 2014 г.  
[www.therapy-journal.ru](http://www.therapy-journal.ru)

### Учредитель журнала:

АНО ДПО «Учебный центр Российского  
научного медицинского общества  
терапевтов»  
E-mail: [mailbox@rnmot.ru](mailto:mailbox@rnmot.ru)

Журнал включен в перечень изданий,  
рекомендованных ВАК  
Индексируется в EBSCO  
Двухлетний импакт-фактор  
РИНЦ 2019 - 0,474

Издатель ООО «Бионика Медиа»



Председатель Совета директоров:  
Красивская И.Г.  
Генеральный директор:  
Горяинова О.

### АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117485 Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2  
Тел. (факс): (495) 786-25-59  
Заведующая редакцией: Абрамова С.В.  
e-mail: [abramova@bionika-media.ru](mailto:abramova@bionika-media.ru)

Дизайн-макет: Ларин А.И.  
Арт-директор: Лындина М.А.  
Отдел дизайна и верстки:  
Полякова М.И., Сыринов А.И.

### Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»  
Тел. (495) 786-25-57  
Руководитель департамента продаж рекламы  
в медицинской прессе: Дилексеева Н.И.

### Подписка и распространение:

Тел.: (495) 786-25-41  
E-mail: [subscription@bionika-media.ru](mailto:subscription@bionika-media.ru)

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 24  
Отпечатано в ООО «Борус-Принт»  
115201, г. Москва, МО Москворецко-Сабурово ин.  
тер. г., 1-й Котляковский пер., д. 3, этаж 1, пом. 1/12  
Тираж 15 000 экз.  
Сдано в печать – 06.11.2021  
Цена договорная

Перепечатка и любое воспроизведение материалов  
и иллюстраций в печатном или электронном виде из  
журнала «Терапия» допускается только с письменного  
разрешения издателя ООО «Бионика Медиа»

### Главный редактор

**Мартынов Анатолий Иванович**

академик РАН, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1  
МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент RNMOT

### Заместитель главного редактора

**Малявин Андрей Георгиевич**

д.м.н., профессор кафедры физиологии и пульмонологии  
МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь RNMOT

### Ответственный за выпуск номера

**В.И. Трофимов, д.м.н., проф.**

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

#### Аллергология, иммунология:

Болшева Л.З. (Владикавказ), д.м.н., проф.  
Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.

#### Гастроэнтерология:

Лазебник Л.Б. (Москва), д.м.н., проф.  
Маев И.В. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Никонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф.  
Тарасова Л.В. (Сургут), д.м.н., проф.

#### Интенсивная терапия,

#### анестезиология и реанимация:

Аксельрод Б.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Петриков С.С. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

#### Инфекционные болезни, эпидемиология:

Малеев В.В. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Милинникова Е.Ю. (Москва), д.м.н., проф.  
Никифоров В.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Плоскирева А.А. (Москва), д.м.н., проф.

#### Кардиология:

Адашева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Арутюнов Г.П. (Москва), д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН  
Боева О.И. (Ставрополь), д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН  
Коблава Ж.Д. (Москва), д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН  
Кокорин В.А. (Москва), д.м.н., проф.,  
Палеев Ф.Н. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Шевченко А.О. (Москва), д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН  
Якушин С.С. (Рязань), д.м.н., проф.

#### Клиническая фармакология:

Верткин А.Л. (Москва), д.м.н., проф.  
Сычев Д.А. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

#### Медицинская реабилитация:

Радумов А.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Рассулова М.А. (Москва), д.м.н., проф.

#### Неврология:

Мартынов М.Ю. (Москва), д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН  
Пирадов М.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Шмарев В.И. (Москва), д.м.н., проф.

#### Нефрология:

Батюшкин М.М. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.  
Сигитова О.Н. (Казань), д.м.н., проф.  
Терентьев В.П. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.  
Шилов Е.М. (Москва), д.м.н., проф.

#### Общая патология, патоморфология:

Зайратганн О.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Кажурский Л.В. (Москва), д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН

#### Паллиативная медицина:

Генс Г.П. (Москва), д.м.н., проф.  
Новиков Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

#### Профилактическая медицина:

Бойцов С.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Дрыпанова О.М. (Москва), д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН

#### Пульмонология:

Аваев С.Н. (Москва), д.м.н., проф.,  
член-корр. РАН  
Некжорова В.А. (Владивосток), д.м.н., проф.  
Попова Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.

#### Ревматология:

Мазуров В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.,  
академик РАН  
Насонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

#### Терапия:

Воробьев П.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Задонченко В.С., д.м.н., проф.  
Ребров А.П. (Саратов), д.м.н., проф.  
Сайфутдинов Р.И. (Оренбург), д.м.н., проф.  
Халилова А.Б. (Москва), д.м.н., проф.  
Ягода А.В. (Ставрополь), д.м.н., проф.

#### Эндокринология:

Демидова Т.Ю. (Москва), д.м.н., проф.  
Мкртумян А.М. (Москва), д.м.н., проф.

#### Медицинская генетика:

Воевода М.И. (Новосибирск), д.м.н., проф.,  
академик РАН  
Зтепешников Д.А. (Москва), д.м.н., проф.



# THERAPY

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

# 08 THERAPIYA

## 2021

### Therapy

peer-reviewed scientific and practical magazine

Issued 10 times a year  
Registered by the Federal service for  
supervision of communications, information  
technologies and mass media (Roskomnadzor)  
PI No. FS77-60473 from December 30, 2014  
www.therapy-journal.ru

### Settler of the magazine:

Autonomous non-profit organization of  
continuing professional education «Training  
Center of the Russian scientific medical society  
of internal medicine»

E-mail: mailbox@rnmot.ru

Magazine is included in the list of publications  
recommended by the Higher Attestation Commission  
Indexed in EBSCO  
RSCI 2019 two-year impact factor - 0.474



### Publisher «Bionika Media» LLC

Chairman of the board of directors:  
**Krasivskaya I.G.**  
General director:  
**Goryainova O.**

### EDITORIAL ADDRESS:

117485, Moscow, 30/1, build. 2 Obrucheva Str.  
Tel (fax): +7 (495) 786-25-59  
Head of the editorial office: Abramova S.V.  
e-mail: abramova@bionika-media.ru

### Design market: Larin A.I.

Art director: Lyndina M.A.

### Design and makeup department:

Polyakova M.I., Smirnov A.I.

### Advertising:

Bionika Media LLC

Tel.: +7 (495) 786-25-57

Head of the advertising sales department in the  
medical press: Divlekeeva N.I.

### Subscription and distribution:

Tel (fax): +7 (495) 786-25-41

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Format: 60 x 90 1/8: 24

Conventional printed sheets:

Printed at «Borus-Print» LLC

115201, Moscow, Moskvorechye-Saburovo  
municipal district, intra-city territory of Federal  
importance, 3 1st Kotlyakovskiy per. Str., floor 1,  
room 1/12

Federation Issue 15,000 copies.

Put to print – 06.11.2021

Contract price

Reprinting and any reproduction of materials and illustrations  
in printed or electronic form from the Therapy mag-  
azine is allowed only with written permission of «Bionika  
Media» LLC publisher

### Editor in Chief

#### Anatoly I. Martynov

academician of the Russian Academy of Sciences, MD, professor of the Department of hospital  
therapy No 1 of medical faculty of A.I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University,  
President of Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine

### Deputy Chief editor

#### Andrey G. Malyavin

MD, professor of the Department of phthisiology and pulmonology of A.I. Yevdokimov Moscow State  
Medical and Dental University, secretary general of Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine

### Issue manager

#### Trofimov V.I., MD, prof.

### EDITORIAL TEAM

#### Allergology, immunology:

Boljeva L.Z. (Vladikavkaz), MD, prof.  
Ilyina N.I. (Moscow), MD, prof.

#### Gastroenterology:

Lazebnik L.B. (Moscow), MD, prof.  
Mayev I.V. (Moscow), MD, prof.  
Nikonov E.L. (Moscow), MD, prof.  
Tarasova L.V. (Surgut), MD, prof.

#### Intensive care, anesthesiology and reanimation:

Axelrod B.A. (Moscow), MD, prof.  
Petrikov S.S. (Moscow), MD, prof., corresponding  
member of RAS

#### Infectious diseases, epidemiology:

Maleev V.V. (Moscow), MD, professor, academician  
of the RAS  
Malinnikova E.Yu. (Moscow), MD, prof.  
Nikiforov V.V. (Moscow), MD, prof.  
Ploskireva A.A. (Moscow), MD, prof.

#### Cardiology:

Adasheva T.V. (Moscow), MD, prof.  
Antyunov G.P. (Moscow), MD, prof., corresponding  
member of RAS  
Boeva O.I. (Stavropol), MD, prof.  
Kobalava J.D. (Moscow), MD, prof.  
Kokorin V.A. (Moscow), MD, prof.  
Paleev F.N. (Moscow), MD, prof., corresponding  
member of RAS

#### Clinical pharmacology:

Vyortkin A.L. (Moscow), MD, prof.  
Sychev D.A. (Moscow), MD, prof., corresponding  
member of RAS

#### Medical rehabilitation:

Razumov A.N. (Moscow), MD, professor, academician  
of RAS  
Rassulova M.A. (Moscow), MD, prof.

#### Neurology:

Martynov M.Yu. (Moscow), MD, prof., corresponding  
member of RAS  
Piradov M.A. (Moscow), MD, prof., corresponding  
member of RAS  
Shmyrev V.I. (Moscow), MD, prof.

#### Nephrology:

Batyushin M.M. (Rostov-on-Don), MD, prof.  
Sigitova O.N. (Kazan), MD, prof.  
Terentyev V.P. (Rostov-on-Don), MD, prof.  
Shilov E.M. (Moscow), MD, prof.

#### General pathology, pathomorphology:

Zairatyants O.V. (Moscow), MD, prof.  
Kalkursky L.V. (Moscow), MD, prof., corresponding  
member of RAS

#### Palliative medicine:

Gens G.P. (Moscow), MD, prof.  
Novikov G.A. (Moscow), MD, prof.

#### Preventive medicine:

Boytsov S.A. (Moscow), MD, prof., corresponding  
member of RAS  
Drapkina O.M. (Moscow), MD, prof., corresponding  
member of RAS

#### Pulmonology:

Avdeev S.N. (Moscow), MD, prof., corresponding  
member of RAS  
Nevzorova V.A. (Vladivostok), MD, prof.  
Popova E.N. (Moscow), MD, prof.

#### Rheumatology:

Mazurov V.I. (St. Petersburg), MD, prof.,  
corresponding member of RAS  
Nasonov E.L. (Moscow), MD, prof., corresponding  
member of RAS

#### Therapy:

Vorobyov P.A. (Moscow), MD, prof.  
Zadionchenko V.S., MD, prof.  
Rebrov A.P. (Saratov), MD, prof.  
Sayfutdinov R.I. (Orenburg), MD, prof.  
Khadzegova A.B. (Moscow), MD, prof.  
Yagoda A.V. (Stavropol), MD, prof.

#### Endocrinology:

Demidova T.Yu. (Moscow), MD, prof.  
Mkrtumyan A.M. (Moscow), MD, prof.

#### Medical genetics:

Voevoda M.I. (Novosibirsk), MD, prof.,  
academician of RAS  
Zateyshikov D.A. (Moscow), MD, prof.





# ТЕРАПИЯ

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

# 08 THERAPY

## 2021

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Боровкова Н.Ю. (Нижний Новгород), д.м.н., проф.  
 Бош Ф. (Нидерланды), MD  
 Васюк Ю.А. (Москва), д.м.н., проф.  
 Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.  
 Гендлин Г.Е. (Москва), д.м.н., проф.  
 Еремина Е.Ю. (Саранск), д.м.н., проф.  
 Зыков К.А. (Москва), д.м.н., проф.  
 Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.  
 Келлер Х.П. (Швейцария), MD  
 Кок А. (ЮАР), MD  
 Корбелло К. (Испания), MD  
 Куняева Т.А. (Саранск), д.м.н., проф.  
 Кухарж Е.Й. (Польша), MD  
 Лович Б. (Сербия), MD  
 Лович Д. (Сербия), MD  
 Марцевич С.Ю. (Москва), д.м.н., проф.  
 Михин В.П. (Курск), д.м.н., проф.  
 Монтано Н. (Италия), MD  
 Нечаева Г.И. (Омск), д.м.н., проф.  
 Никитин Ю.П. (Новосибирск), д.м.н., проф.,  
 академик РАН  
 Осипова И.В. (Барнаул), д.м.н., проф.  
 Полунина Т.Е. (Москва), д.м.н., проф.  
 Пуйоль Р. (Испания), MD  
 Симоненко В.Б. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
 Стаценко М.Е. (Волгоград), д.м.н., проф.  
 Стрюк Р.И. (Москва), д.м.н., проф.  
 Талибов О.Б. (Москва), к.м.н., доцент  
 Ткачева О.Н. (Москва), д.м.н., проф.  
 Трофимов В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.  
 Тюрин В.П. (Москва), д.м.н., проф.  
 Уметов М.А. (Нальчик), д.м.н., проф.  
 Унал С. (Турция), MD  
 Федин А.И. (Москва), д.м.н., проф.  
 Хохлов А.Д. (Ярославль), д.м.н., проф.  
 Хойс Р. (Словения), MD  
 Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.  
 Шапошник И.И. (Челябинск), д.м.н., проф.  
 Штройли Р. (Швейцария), MD

## EDITORIAL REVIEW BOARD

Borovkova N.Yu. (Nizhny Novgorod), MD, prof.  
 Bosch F. (Netherlands), MD  
 Vasyuk Yu.A. (Moscow), MD, prof.  
 Volkova N.I. (Rostov-on-Don), MD, prof.  
 Gendlin G.E. (Moscow), MD, prof.  
 Eremina E.Yu. (Saransk), MD, prof.  
 Zykov K.A. (Moscow), MD, prof.  
 Zyryanov S.K. (Moscow), MD, prof.  
 Keller H.P. (Switzerland), MD  
 Kok A. (South Africa), MD  
 Corbello K. (Spain), MD  
 Kunyaeva T.A. (Saransk), MD, prof.  
 Kuharzh E.Y. (Poland), MD  
 Lovich B. (Serbia), MD  
 Lovich D. (Serbia), MD  
 Martsevich S.Yu. (Moscow), MD, prof.  
 Mikhin V.P. (Kursk), MD, prof.  
 Montano N. (Italy), MD  
 Nechaeva G.I. (Omsk), MD, prof.  
 Nikitin Yu.P. (Novosibirsk), MD, prof.,  
 academician of RAS  
 Osipova I.V. (Barnaul), MD, prof.  
 Polunina T.E. (Moscow), MD, prof.  
 Puyol R. (Spain), MD  
 Simonenko V.B. (Moscow), MD, prof.,  
 corresponding member of RAS  
 Stryuk R.I. (Moscow), MD, prof.  
 Statsenko M.E. (Volgograd), MD, prof.  
 Talibov O.B. (Moscow), PhD, associate prof.  
 Tkacheva O.N. (Moscow), MD, prof.  
 Trofimov V.I. (St. Petersburg), MD, prof.  
 Tyurin V.P. (Moscow), MD, prof.  
 Umetov M.A. (Nalchik), MD, prof.  
 Unal S. (Turkey), MD  
 Fedin A.I. (Moscow), MD, prof.  
 Khokhlov A.D. (Yaroslavl), MD, prof.  
 Hoys R. (Slovenia), MD  
 Chesnikova A.I. (Rostov-on-Don), MD, prof.  
 Shaposhnik I.I. (Chelyabinsk), MD, prof.  
 Shtroili R. (Switzerland), MD

## Уважаемые коллеги!



Настоящий номер журнала «Терапия» посвящен проблемам пульмонологии. Обсуждаются малоизученные механизмы патогенеза и роль маркеров активности воспалительного процесса при хронических обструктивных заболеваниях легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (у детей и взрослых). Описаны некоторые общие механизмы патогенеза ХОБЛ и сахарного диабета второго типа, способствующее развитию синдрома «взаимного отягощения».

Важными для врачей практического звена являются вопросы коморбидности у больных ХОБЛ. В статьях номера предлагаются рекомендации по комплексному лечению таких состояний.

Большое внимание уделено вакцинации как методу профилактики обострений хронических заболеваний: бронхиальной астмы и ХОБЛ, а также острых заболеваний, таких как внебольничная пневмония и COVID-19. Крайне актуальная тема новой коронавирусной инфекции, наряду с прочим, представлена оригинальными исследованиями об особенностях течения ее легких форм при ХОБЛ и влиянии вида гепарина на параметры клеточного гемостаза у больных COVID-19. Не обойдены стороной и различные аспекты фармакотерапии острых респираторных инфекций и хронических заболеваний дыхательных путей.

Хочется надеяться, что опубликованные в журнале статьи окажутся полезными для практических врачей, тем более что представленные в них материалы в большинстве своем являются результатом собственных исследований и наблюдений авторов.

**В.И. ТРОФИМОВ,**

*д.м.н., профессор,*

*заведующий кафедрой госпитальной терапии  
Первого Санкт-Петербургского  
государственного медицинского университета  
имени академика И. П. Павлова*



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(пульмонология, эндокринология, онкология, кардиология, ревматология)

- 7 Д.В. Ладнов, В.В. Кулик, С.И. Кирпичников, Н.Л. Шапорова  
Особенности клинического течения легких форм COVID-19 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
- 14 В.Н. Антонов, М.В. Осиков, Г.Л. Игнатова, С.О. Зотов  
Влияние вида гепарина на показатели клеточного гемостаза при COVID-19-ассоциированной пневмонии
- 22 Д.З. Баранов, В.И. Трофимов, С.В. Лапин, А.В. Мазинг, И.В. Холопова, Д.А. Кузнецова, А.Н. Мошникова, Т.В. Блинова  
Определение периостина при бронхообструктивных заболеваниях
- 30 Л.Н. Сорокина, А.С. Павлова, В.Н. Минеев, В.И. Трофимов  
Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа: особенности клинической картины
- 38 Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова, В.Н. Антонов  
Анализ факторов неблагоприятного исхода у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа: результаты 10-летнего наблюдения
- 46 Т.Н. Шугинова, А.А. Мелдо, Н.Л. Шапорова, Ф.В. Моисеенко, К.А. Кликунова  
Особенности функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с немелкоклеточным раком легкого
- 54 Н.В. Высоцкая, В.В. Ли, В.С. Задюнченко, Т.В. Адашева, С.С. Долбин, Н.Ю. Тимофеева  
Жесткость сосудистой стенки у больных хронической обструктивной болезнью легких
- 65 Н.Г. Кучеренко, А.Н. Бебех, И.А. Умарова, А.И. Горелов  
Одышка и нарушения респираторной механики у больных ожирением
- 70 Н.Д. Кобзева  
Особенности влияния атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов на риск развития фатальных и нефатальных событий в отдаленном периоде
- 76 М.А. Уметов, И.А. Хакуашева, М.Р. Аккаева, М.А. Тамазова, А.З. Санова, Д.М. Хакулова  
Влияние комплексной медикаментозной терапии на структурно-функциональные свойства сосудов и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца
- 84 Т.С. Хейло, Ю.А. Данилогорская, Г.Б. Назаренко, Е.Г. Гладышева  
Динамика показателей микроциркуляции у больных хроническими ишемическими заболеваниями центральной нервной и сердечно-сосудистой систем
- 93 Е.В. Щемелева, Е.А. Скородумова  
Приверженность терапии у пациентов с подагрой

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

(pulmonology, endocrinology, oncology, cardiology, rheumatology)

- 7 Ladnov D.V., Kulik V.V., Kirpichnikov S.I., Shaporova N.L.  
Mild forms of COVID-19: the clinical course features in patients with chronic obstructive pulmonary disease
- 14 Antonov V.N., Osikov M.V., Ignatova G.L., Zotov S.O.  
Heparin type influence on cellular hemostasis indicators in COVID-19-associated pneumonia
- 22 Baranov D.Z., Trofimov V.I., Lapin S.V., Mazing A.V., Kholopova I.V., Kuznetsova D.A., Moshnikova A.N., Blinova T.V.  
Evaluation of periostin in case of bronchoobstructive diseases
- 30 Sorokina L.N., Pavlova A.S., Mineev V.N., Trofimov V.I.  
Chronic obstructive pulmonary disease in combination with type 2 diabetes mellitus: features of the clinical picture
- 38 Ignatova I.V., Blinova E.V., Antonov V.N.  
Analysis of factors of poor outcome in patients with COPD and type 2 diabetes mellitus: results of a 10-year follow-up
- 46 Shuginova T.N., Meldo A.A., Shaporova N.L., Moiseenko F.V., Klikunova K.A.  
Pulmonary function test for chronic obstructive pulmonary disease patients with non-small cell lung cancer
- 54 Vysotskaya N.V., Li V.V., Zadyonchenko V.S., Adasheva T.V., Dolbin S.S., Timofeeva N.Yu.  
Vascular wall rigidity in chronic obstructive pulmonary disease patients
- 65 Kucherenko N.G., Bebekh A.N., Umarova I.A., Gorelov A.I.  
Dyspnoea and respiratory mechanics disturbances in obesity patients
- 70 Kobzeva N.D.  
Features of the influence of atherosclerotic damage of various vascular basins on the risk of development of fatal and non-fatal events in a long period
- 76 Umetov M.A., Khakuasheva I.A., Akkaeva M.R., Tamazova M.A., Sanova A.Z., Khakulova D.M.  
Influence of complex drug therapy on structural and functional properties of vessels and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease
- 84 Heylo T.S., Danilogorskaya Yu.A., Nazarenko G.B., Gladysheva E.G.  
Dynamics of microcirculation indices in patients with chronic ischemic diseases of the central nervous and cardiovascular systems
- 93 Shchemeleva E.V., Skorodumova E.A.  
Adherence to therapy in patients with gout



## ОБЗОРЫ

*(инфекционные заболевания, кардиология)*

- 102 В.А. Невзорова, Ж.В. Бондарева, Е.С. Потапова, Д.В. Егорова  
Вопросы иммунопрофилактики в практике врача-терапевта
- 115 А.Л. Верткин, М.М. Шамуилова, Г.Ю. Кнорринг  
Фитопрепараты в лечении респираторных инфекций
- 121 А.М. Алиева, Т.В. Пинчук, М.А. Батов, К.В. Воронкова, Р.К. Валиев, Л.М. Шнахова, М.Р. Калова, А.М. Рахаев, Р.А. Аракелян, И.Г. Никитин  
Синдекан-1 и сердечно-сосудистые заболевания

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*(кардиология, онкология)*

- 129 В.Н. Ларина, Д.Г. Карпенко  
Возможности комбинированной антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии пациентов старшего возраста при отсутствии фибрилляции предсердий
- 138 И.В. Друк, Е.Г. Поморгайло, К.А. Мартиросян, В.Ю. Петросян, Н.Н. Трофимова  
Опухоль полового тяжа

## ЛЕКЦИИ &amp; ДОКЛАДЫ

*(пульмонология)*

- 144 С.Л. Бабак, А.В. Будневский, Р.В. Бузунов  
Современная стратегия диагностики и терапии пациентов с обструктивным апноэ сна

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*(пульмонология, инфекционные заболевания, кардиология, неврология)*

- 151 Н.П. Лямина  
Современная стратегия антиишемической терапии больных с хроническими коронарными синдромами
- 158 В.Н. Шишкова, М.Б. Котова, Л.А. Капустина, К.Э. Имамгаязова  
Вопросы патогенеза когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями
- 164 Е.А. Катунина  
Поздняя лимбическая ТДП-43 энцефалопатия: новая нозологическая форма деменции
- 172 Ю.В. Фролова, Н.М. Голанова, Д.Г. Листраденкова, Е.П. Амон, Е.Ю. Малинникова  
Результаты наблюдательного пострегистрационного исследования эффективности и безопасности применения препарата Трекрезан® у взрослых больных острой респираторной вирусной инфекцией

## ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РНМОТ

- 182 Дайджест мероприятий в ОКТЯБРЕ 2021 г.

## МЫ ПОМНИМ

- 187 В.И. Бородулин, А.А. Сточик  
К проблеме институционализации терапевтических дисциплин: академик АМН СССР А.И. Нестеров как основоположник советской ревматологии

## REVIEWS

*(infectious diseases, cardiology)*

- 102 Nevzorova V.A., Bondareva Zh.V., Potapova E.S., Egorova D.V.  
Issues of immunoprophylaxis in the practice of a general practitioner
- 115 Vertkin A.L., Shamuilova M.M., Knorring G.Yu.  
Herbal medicinal products in treatment of respiratory infections
- 121 Alieva A.M., Pinchuk T.V., Batov M.A., Voronkova K.V., Valiev R.K., Shnakhova L.M., Kalova M.R., Rakhaev A.M., Arakelyan R.A., Nikitin I.G.  
Sindecin-1 and cardiovascular diseases

## CLINICAL CASE

*(cardiology, oncology)*

- 129 Larina V.N., Karpenko D.G.  
Possibilities of combined antiplatelet and anticoagulant therapy in older patients without atrial fibrillation
- 138 Druk I.V., Pomorgailo E.G., Martirosyan K.A., Petrosyan V.Yu., Trofimova N.N.  
Tumor of the genital cord

## LECTURES &amp; REPORTS

*(pulmonology)*

- 144 Babak S.L., Budnevsky A.V., Buzunov R.V.  
Modern strategy of diagnosis and therapy of patients with obstructive sleep apnea

## ACTUAL ISSUES OF PHARMACOTHERAPY AND PREVENTIVE TREATMENT

*(pulmonology, infectious diseases, cardiology, neurology)*

- 151 Lyamina N.P.  
Modern strategy of anti-ischemic therapy for patients with chronic coronary syndromes
- 158 Shishkova V.N., Kotova M.B., Kapustina L.A., Imamgayazova K.E.  
Issues of pathogenesis of cognitive and psychoemotional disorders in patients with cardiovascular and metabolic diseases
- 164 Katunina E.A.  
Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy: new nosological form of dementia
- 172 Frolova Yu.V., Golanova N.M., Listradenkova D.G., Amon E.P., Malinnikova E.Yu.  
Results of observational post-registration study of the efficacy and safety of Trekrezan® medicine use in adult patients with acute respiratory viral infection

## ACTIVITIES OF RSMSIM

- 182 Digest events in OCTOBER 2021

## WE REMEMBER

- 187 Borodulin V.I., Stochik A.A.  
On the problem of institutionalization of therapeutic disciplines: Academician of the USSR Academy of Medical Sciences A.I. Nesterov as the founder of Soviet rheumatology



©Д.В. Ладнов, В.В. Кулик, С.И. Кирпичников, Н.Л. Шапорова, 2021

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЛЕГКИХ ФОРМ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Д.В. ЛАДНОВ, В.В. КУЛИК, С.И. КИРПИЧНИКОВ, Н.Л. ШАПОРОВА

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России



**Аннотация.** Известно, что некоторые сопутствующие патологические состояния способны влиять на течение COVID-19.

**Цель исследования** – сравнение клинического течения легких форм COVID-19 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и у пациентов без значимой коморбидной патологии, наблюдаемых в амбулаторных условиях.

**Материал и методы.** В исследование вошли 36 амбулаторных пациентов, 18 из которых составили основную группу (больные с COVID-19 и ХОБЛ), еще 18 пациентов – группу сравнения. Были изучены длительность заболевания, максимальная температура тела, общий уровень лейкоцитов, уровни СОЭ, С-реактивного белка, фибриногена и показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

**Результаты.** Анализ длительности заболевания показал, что в основной группе пациентов среднее количество дней заболевания ( $18,4 \pm 6,7$ ) оказалось достоверно выше, чем в группе сравнения ( $14,7 \pm 2,8$ ;  $p=0,026$ ). Максимальная температура тела в обеих группах значимо не отличалась ( $p=0,868$ ). Установлено значимое различие в уровне лейкоцитов: в основной группе он был выше, чем у пациентов без коморбидной патологии ( $6,8 \pm 1,7 \times 10^9/\text{л}$  и  $5,6 \pm 1,6 \times 10^9/\text{л}$  соответственно;  $p=0,046$ ). Значимого отличия в уровне С-реактивного белка ( $p=0,759$ ), фибриногена ( $p=0,681$ ), АЧТВ ( $p=0,837$ ) и СОЭ ( $p=0,715$ ) между двумя группами выявлено не было.

**Заключение.** Обнаружено значимое увеличение длительности COVID-19 и повышение уровня лейкоцитов в группе пациентов с ХОБЛ. По остальным клинико-лабораторным показателям достоверных различий между основной группой и группой сравнения получено не было. Легкое течение COVID-19 у пациентов с сопутствующей ХОБЛ, которые наблюдались в амбулаторных условиях, имеет особенности течения вирусной инфекции.

**Ключевые слова:** COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких, общая врачебная практика.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Д.В. Ладнов, В.В. Кулик, С.И. Кирпичников, Н.Л. Шапорова. Особенности клинического течения легких форм COVID-19 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Терапия. 2021; 8: 7–13.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.7-13>

## MILD FORMS OF COVID-19: THE CLINICAL COURSE FEATURES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

LADNOV D.V., KULIK V.V., KIRPICHNIKOV S.I., SHAPOROVA N.L.

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

**Abstract.** It is known that some concomitant pathological conditions can affect the course of COVID-19.



**Purpose of the study:** comparison of the clinical course of mild forms of COVID-19 in patients with COPD and in patients without significant comorbid pathology observed on an outpatient basis.

**Material and methods.** The study was conducted in 36 outpatients. 18 patients with concomitant COPD made up the study group and 18 patients were included in the comparison group. The duration of the disease, the maximum body temperature, the total leukocyte level, the ESR level, the level of C-reactive protein, fibrinogen, and the APTT index were studied. Statistical processing was carried out using the JASP program [version 0.14.1.0].

**Results.** Analysis of the duration of the disease showed that in the main group the average number of days of illness ( $18,4 \pm 6,7$ ) was significantly higher than in the comparison group ( $14,7 \pm 2,8$ ;  $p=0,026$ ). The maximum body temperature in both groups did not differ significantly ( $p=0,868$ ). A significant difference in the level of leukocytes was found: in the main group it was higher than in patients without comorbid pathology ( $6,8 \pm 1,7 \times 10^9/L$  and  $5,6 \pm 1,6 \times 10^9/L$ , respectively;  $p=0,046$ ). There was no significant difference in the level of C reactive protein ( $p=0,759$ ), fibrinogen ( $p=0,681$ ), APTT ( $p=0,837$ ) and in the level of ESR ( $p=0,715$ ) between the two groups.

**Conclusion.** A significant increase in the duration of COVID-19 and an increase in the level of leukocytes were found in the group of patients with COPD. For the rest of the clinical and laboratory parameters, there were no significant differences between the main group and the comparison group. A significant difference between groups. The mild course of COVID-19 in patients with concomitant COPD, who were observed on an outpatient basis, has features of the course of a viral infection.

**Key words:** COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease, general practice.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Ladnov D.V., Kulik V.V., Kirpichnikov S.I., Shaporova N.L. Mild forms of COVID-19: the clinical course features in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Therapy. 2021; 8: 7–13.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.7-13>

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение вируса SARS-CoV-2, как и течение вызываемого им COVID-19, стало одной из приоритетных задач медицинского научного сообщества за последний год. Пандемия новой коронавирусной инфекции, продолжающаяся по настоящее время, заставила подвергнуть научному анализу большие когорты пациентов с COVID-19 [1]. Большой интерес вызывает течение COVID-19 у лиц, наиболее уязвимых к респираторным инфекциям, а также имеющих наибольший риск тяжелого течения болезни. Среди причин вариативности течения новой коронавирусной инфекции рассматривают и генетический фактор. Так, установлено, что увеличение экспрессии гена рецептора АПФ2 клетками повышает риск поражения клетки вирусом SARS-CoV-2 в силу его строения и патогенеза [2]. Значительную роль в проникновении вируса в клетки хозяина играет экспрессия белковой молекулы TMPRSS2, участвующей в процессе взаимодействия вируса с рецептором АПФ2 [3]. Интересно, что некоторые сопутствующие патологические состояния способны изменять экспрессию таких генов. Например, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) может приводить к увеличению количества рецептора АПФ на клетках хозяина [4, 5].

Проблемой изучения клинического течения COVID-19 может являться преобладание в крупных исследовательских работах пациентов, нахо-

дившихся на стационарном лечении; в условиях избыточной нагрузки на систему здравоохранения в период пандемии это подразумевает, что такие больные исходно находились в более тяжелом состоянии, тогда как пациенты, проходившие лечение амбулаторно, анализируются реже и в сравнительно меньшем количестве. Причинами недостатка внимания и научного интереса к амбулаторным пациентам может служить сложность в тщательном динамическом наблюдении за течением патологического процесса и упрощенное ведение амбулаторной медицинской документации. В рамках нашей работы проведена оценка клинического течения именно у пациентов с легким течением COVID-19, которых возможно было наблюдать в амбулаторных условиях.

Исследования, посвященные влиянию коморбидной патологии на состояние пациентов при COVID-19, были опубликованы еще в первой половине 2020 г. Первые крупные популяционные исследования с характеристиками субъектов, пораженных COVID-19, а также отражающие особенности течения заболевания были проведены с участием пациентов из Китая. Так, большой мета-анализ заболевших выявил структуру сопутствующих заболеваний у людей с COVID-19: среди них преобладали артериальная гипертензия, сахарный диабет и хронические заболевания легких. В этой же работе прослеживалась высокая вероятность тяжелого течения COVID-19 при наличии сопутствующей патологии [6]. Сходные результаты были



получены и в других исследованиях. К примеру, при изучении лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 у пациентов с любой сопутствующей патологией отмечались худшие конечные клинические результаты, чем у больных без коморбидности, а количество сопутствующих патологий прямо коррелировало с худшими клиническими исходами [7].

Отечественные работы также анализировали структуру сопутствующей патологии при COVID-19 и производили сравнение в плане клинических исходов у различных групп пациентов [8, 9]. Так, пациенты с тяжелым течением COVID-19, находившиеся на стационарном лечении, как правило, имели значимую сопутствующую патологию. Лидирующие позиции в структуре коморбидности занимали сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение. На долю сопутствующих хронических легочных заболеваний приходилось около 7% [9].

Таким образом, многие исследования, установившие связь между тяжестью течения COVID-19 и сопутствующей патологией, показывали, что наличие такой патологии ведет к более тяжелому течению COVID-19.

Целью данной работы стало сравнение клинического течения COVID-19 у больных с наличием ХОБЛ (как состояния, способного изменять экспрессию гена рецептора АПФ2) и у пациентов без сопутствующей патологии, которые наблюдались в амбулаторных условиях на базе центра общей врачебной практики. У всех пациентов имело место легкое течение COVID-19.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 36 пациентов, наблюдавшихся с легкими формами COVID-19 амбулаторно с июня 2020 г. по март 2021 г. Участники были разделены на две группы:

- основную группу составили 18 пациентов с сопутствующей ХОБЛ (7 женщин и 11 мужчин в возрасте от 47 до 82 лет, средний возраст  $65 \pm 8,7$  лет);

- в группу сравнения вошли 18 пациентов без значимой коморбидной патологии (11 женщин и 7 мужчин в возрасте от 41 до 76 лет, средний возраст  $57 \pm 9,9$  лет).

В основной группе пациентов степень тяжести обструктивных нарушений, оцениваемая по исходному уровню объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) после пробы с бронхолитиком, была различной: легкая степень – у 4 человек, среднетяжелая – у 11, тяжелая степень – у 3.

Больные в обеих группах имели достаточное количество клинических и лабораторных данных для сравнения. Критериями оценки клинического течения выступали длительность заболевания,

определяемая по количеству дней от начала клинических проявлений ОРВИ до отрицательного анализа биоматериала из верхних дыхательных путей на РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также максимальная температура тела за время наблюдения. У всех пациентов учитывались общий уровень лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Лабораторные исследования были выполнены в острый период заболевания. Статистическая обработка данных осуществлялась в программе JASP (версия 0.14.1.0).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сводные характеристики пациентов основной группы и группы сравнения приведены в *таблицах 1 и 2* соответственно.

Длительность заболевания. Распределение данных по длительности заболевания в обеих выборках было проверено на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка, который показал, что распределение в основной группе было нормальным ( $W=0,944$ ,  $p=0,339$ ), а в группе сравнения – ненормальным ( $W=0,804$ ,  $p=0,002$ ). После удаления выбросов и приведения распределения в группе сравнения к нормальному для проверки на наличие значимых различий между двумя распределениями был применен критерий t-критерий Стьюдента, согласно которому длительность заболевания пациентов в двух группах значительно отличалась ( $t=2,346$ ,  $df=31$ ,  $p=0,026$ ). Установлено, что заболевание протекало дольше у пациентов с сопутствующей ХОБЛ: в основной группе средняя длительность заболевания составила  $18,4 \pm 6,7$  дней, тогда как в группе сравнения –  $14,7 \pm 2,8$  дней (*рис. 1*).

Распределение максимальной температуры тела в обеих группах оказалось нормальным ( $W=0,900$ ,





Таблица 1. Характеристика основной группы исследования: пациенты с COVID-19 и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких

| Основная группа (n=18) |         |     |                          |                               |           |      |       |            |      |                                 |
|------------------------|---------|-----|--------------------------|-------------------------------|-----------|------|-------|------------|------|---------------------------------|
| №                      | Возраст | Пол | Длительность заболевания | Максимальная температура тела | Лейкоциты | СОЭ  | СРБ   | Фибриноген | АЧТВ | Тяжесть обструктивных нарушений |
| 1                      | 47      | Ж   | 23                       | 38,1                          | 6,30      | 33,0 | 11,89 | 3,77       | 27,3 | Легкая                          |
| 2                      | 53      | Ж   | 21                       | 37,0                          | 8,20      | 12,0 | 3,37  | 3,71       | 29,6 | Среднетяжелая                   |
| 3                      | 54      | Ж   | 31                       | 37,5                          | 4,92      | 24,0 | 2,78  | 2,67       | 25,6 | Среднетяжелая                   |
| 4                      | 58      | М   | 17                       | 37,5                          | 7,90      | 16,0 | 0,00  | 4,60       | 29,0 | Тяжелая                         |
| 5                      | 58      | М   | 17                       | 37,5                          | 7,90      | 16,0 | 0,00  | 4,45       | 34,6 | Среднетяжелая                   |
| 6                      | 60      | М   | 11                       | 37,6                          | 7,70      | 15,0 | 0,00  | 3,98       | 31,3 | Легкая                          |
| 7                      | 61      | М   | 10                       | 37,8                          | 6,20      | 57,0 | 31,58 | 6,54       | 34,0 | Среднетяжелая                   |
| 8                      | 62      | М   | 20                       | 36,6                          | 9,10      | 28,0 | 22,74 | 3,84       | 28,2 | Среднетяжелая                   |
| 9                      | 64      | М   | 28                       | 38,7                          | 9,00      | 40,0 | 10,53 | 6,90       | 34,6 | Тяжелая                         |
| 10                     | 67      | М   | 16                       | 37,2                          | 10,60     | 47,0 | 20,54 | 6,68       | 31,5 | Легкая                          |
| 11                     | 67      | М   | 16                       | 37,2                          | 5,70      | 10,0 | 0,00  | 3,60       | 28,3 | Тяжелая                         |
| 12                     | 70      | Ж   | 14                       | 37,6                          | 5,30      | 40,0 | 0,00  | 3,98       | 34,8 | Среднетяжелая                   |
| 13                     | 70      | М   | 22                       | 37,4                          | 4,80      | 5,0  | 0,00  | 3,84       | 34,9 | Среднетяжелая                   |
| 14                     | 71      | Ж   | 22                       | 36,7                          | 4,70      | 8,0  | 1,20  | 5,22       | 29,4 | Среднетяжелая                   |
| 15                     | 71      | Ж   | 15                       | 39,0                          | 6,10      | 20,0 | 6,28  | 3,40       | 35,1 | Среднетяжелая                   |
| 16                     | 72      | Ж   | 9                        | 36,6                          | 6,60      | 55,0 | 7,93  | 4,90       | 29,6 | Легкая                          |
| 17                     | 74      | М   | 10                       | 39,5                          | 5,79      | 26,0 | 27,58 | 4,19       | 28,9 | Среднетяжелая                   |
| 18                     | 82      | М   | 30                       | 37,1                          | 4,90      | 16,0 | 3,91  | 2,81       | 35,2 | Среднетяжелая                   |

**Примечание:** СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

10

Таблица 2. Характеристика группы сравнения: пациенты с COVID-19 без значимой коморбидной патологии

| Группа сравнения (n=18) |         |     |                          |                               |           |     |       |            |      |  |
|-------------------------|---------|-----|--------------------------|-------------------------------|-----------|-----|-------|------------|------|--|
| №                       | Возраст | Пол | Длительность заболевания | Максимальная температура тела | Лейкоциты | СОЭ | СРБ   | Фибриноген | АЧТВ |  |
| 1                       | 62      | Ж   | 12                       | 36,6                          | 5,2       | 30  | 3,80  | 3,48       | 32,3 |  |
| 2                       | 64      | М   | 28                       | 38,4                          | 9,0       | 40  | 10,53 | 6,90       | 28,9 |  |
| 3                       | 44      | Ж   | 15                       | 37,2                          | 6,7       | 15  | 0,00  | 3,36       | 28,8 |  |
| 4                       | 65      | Ж   | 14                       | 38,5                          | 4,1       | 56  | 70,42 | 7,00       | 29,6 |  |
| 5                       | 49      | М   | 17                       | 36,6                          | 5,8       | 26  | 22,17 | 6,00       | 31,4 |  |
| 6                       | 51      | М   | 10                       | 37,6                          | 7,9       | 9   | 0,33  | 3,30       | 27,5 |  |
| 7                       | 56      | М   | 15                       | 37,5                          | 4,9       | 5   | 1,09  | 2,50       | 36,7 |  |
| 8                       | 71      | Ж   | 27                       | 37,0                          | 5,8       | 31  | 37,37 | 5,10       | 34,9 |  |
| 9                       | 51      | Ж   | 21                       | 37,4                          | 3,8       | 38  | 0,30  | 3,80       | 26,0 |  |
| 10                      | 44      | Ж   | 13                       | 37,6                          | 6,8       | 40  | 0,00  | 2,90       | 27,7 |  |
| 11                      | 48      | М   | 9                        | 37,8                          | 5,0       | 12  | 0,30  | 2,90       | 28,7 |  |
| 12                      | 41      | Ж   | 34                       | 38,5                          | 3,8       | 20  | 3,91  | 4,18       | 33,9 |  |
| 13                      | 60      | Ж   | 13                       | 37,7                          | 3,5       | 23  | 0,00  | 3,72       | 34,4 |  |
| 14                      | 67      | М   | 15                       | 36,8                          | 6,2       | 23  | 2,50  | 4,63       | 34,9 |  |
| 15                      | 62      | М   | 15                       | 37,5                          | 8,3       | 5   | 0,00  | 3,50       | 27,2 |  |
| 16                      | 58      | Ж   | 15                       | 38,0                          | 5,4       | 37  | 17,50 | 3,98       | 29,4 |  |
| 17                      | 76      | Ж   | 14                       | 37,7                          | 4,7       | 24  | 3,80  | 5,10       | 35,3 |  |
| 18                      | 63      | Ж   | 13                       | 37,5                          | 4,0       | 40  | 5,05  | 4,89       | 32,1 |  |

**Примечание:** СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.



$p=0,057$  для основной группы;  $W=0,943$ ,  $p=0,330$  для группы сравнения). По  $t$ -критерию Стьюдента распределение в двух выборках значимо не отличалось ( $t=0,167$ ,  $df=34$ ,  $p=0,868$ ).

**Уровень лейкоцитов.** Распределение данных по уровню лейкоцитов также было проверено на нормальность. Критерий Шапиро–Уилка показал, что распределение в обеих выборках было нормальное ( $W=0,923$ ,  $p=0,146$  для основной группы и  $W=0,936$ ,  $p=0,248$  для группы сравнения). Согласно  $t$ -критерию Стьюдента, уровень лейкоцитов в двух группах значимо различался ( $t=2,067$ ,  $df=34$ ,  $p=0,046$ ): средний уровень лейкоцитов у пациентов с сопутствующей ХОБЛ равнялся  $6,8 \pm 1,7 \times 10^9/\text{л}$ , в то время как у пациентов без коморбидности этот уровень составил  $5,6 \pm 1,6 \times 10^9/\text{л}$  (рис. 2).

**СРБ.** Распределение данных по уровню СРБ также было проверено на нормальность. Распределение в обеих группах оказалось ненормальным:  $W=0,793$ ,  $p=0,001$  для основной группы и  $W=0,608$ ,  $p < 0,001$  для группы сравнения. Приведение распределений к нормальному виду было затруднено, поскольку требовало удаления большого количества выскакивающих параметров. Для сравнения выборок был использован непараметрический критерий Манна–Уитни, который не продемонстрировал значимого отличия в уровне СРБ в группах ( $MW=172$ ,  $p=0,759$ ): в основной группе этот показатель составил  $8,5$  мг/л, в группе сравнения –  $10,0$  мг/л.

**Другие лабораторные показатели.** Уровень СОЭ в двух группах пациентов значимо не различался (согласно критерию Манна–Уитни,  $W=150$ ,  $p=0,715$ ). Среднее его значение у пациентов с ХОБЛ было равно  $25,2$  против  $26,3$  мм/ч в группе сравнения.

Распределение данных по среднему уровню фибриногена оказалось ненормальным в основной группе ( $W=0,889$ ,  $p=0,037$ ) и нормальным в группе сравнения ( $W=0,917$ ,

$p=0,114$ ). По критерию Манна–Уитни величины этого лабораторного показателя в группах значимо не различались ( $MW=175,500$ ,  $p=0,681$ ):  $4,4$  г/л в основной группе и  $4,3$  г/л в группе сравнения.

Аналогичные результаты были получены и при сравнении АЧТВ: ненормальное распределение в основной группе ( $W=0,888$ ,  $p=0,036$ ), нормальное – в группе сравнения ( $W=0,934$ ,  $p=0,224$ ); отсутствие существенных различий в значениях показателя по критерию Манна–Уитни ( $MW=169$ ,  $p=0,837$ ) –  $31,2$  с в основной группе и  $31$  с в группе сравнения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют говорить о том, что легкое течение COVID-19 в амбулаторных условиях у группы пациентов с сопутствующей ХОБЛ имеет свои особенности в сравнении с пациентами в группе без сопутствующей патологии.

Доказано статистически значимое увеличение длительности заболевания в группе пациентов с ХОБЛ. Также у них отмечаются более высокие показатели уровня лейкоцитов относительно группы сравнения, хотя средние показатели и не выходят за рамки нормальных значений. Увеличение уровня лейкоцитов может быть связано с наличием у пациентов с ХОБЛ хронического воспалительного процесса в эпителии нижних дыхательных путей. Все остальные оцениваемые клинико-лабораторные данные показали отсутствие различий между сравниваемыми группами.

Оценка различий в лекарственной терапии обеих групп не была включена в данную работу, но у всех участников исследования лечебная тактика соответствовала актуальным Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 различных версий, представленных Минздравом России [10–13]. Пациентам с ХОБЛ проводилась комплексная терапия бронхита. Стоит отметить, что не все включенные в основную группу пациенты получали базисную терапию ХОБЛ.

Ограничением проведенного исследования стала небольшая выборка пациентов, что затрудняет получение достоверных результатов. Необходимы дальнейшие исследования с большим числом пациентов в реальной амбулаторной практике. Это позволит преодолеть недостаточное внимание крупных исследований к когорте пациентов с легким течением COVID-19, чаще всего наблюдаемых в амбулаторных условиях, и позволит разработать алгоритмы их дополнительного сопровождения.

Рис. 2. Распределение показателей лейкоцитов крови у исследуемых групп ( $p=0,046$ )





## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из данных об отсутствии значимого влияния сопутствующей патологии на течение COVID-19, можно предполагать, что для оценки прогноза первоначально следует ориентироваться на экспрессию генов, являющихся ключевыми в патогенезе COVID-19. Вполне вероятно, что тяжелое течение COVID-19 обусловлено именно высокой экспрессией генов рецептора ACE2 и TMPRSS2, через который SARS-CoV-2 проникает в клетку хозяина, запуская патологический процесс. Целесообразно сравнивать генетические маркеры

у пациентов, находящимися на стационарном и амбулаторном лечении, что, вероятно, даст более ясное понимание о степени влияния коморбидной патологии и генетической предрасположенности на течение COVID-19. Для выполнения исследований такого рода требуется глубокий анализ пациентов, наблюдающихся с COVID-19 как в стационарных, так и амбулаторных условиях.

Данные исследования осуществимы на базе центра общей врачебной практики в составе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России в будущем.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(5): 533–34. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
2. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020; 5(4): 562–69. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
3. Baughn L.B., Sharma N., Elhaik E. et al. Targeting TMPRSS2 in SARS-CoV-2 Infection. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(9): 1989–99. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.018.
4. Leung J.M., Yang C.X., Tam A. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J.* 2020; 55(5): 2000688. doi: 10.1183/13993003.00688-2020.
5. Елшин Н.Д., Чухловин А.Б., Кузубова Н.А. с соавт. Роль ангиотензинпревращающего фермента при хронической обструктивной болезни легких. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2017; 3: 65–70. [Elshin N.D., Chukhlovin A.B., Kuzubova N.A. et al. A role of angiotensin-converting enzyme in chronic obstructive pulmonary disease summary. *Uchenyye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova = The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2017; 3: 65–70. [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.24884/1607-4181-2017-24-3-65-70>.
6. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
7. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020; 55(5): 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
8. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета российской федерации. *Проблемы эндокринологии.* 2020; 1: 35–46. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the russian diabetes registry. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology.* 2020; 1: 35–46 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14341/probl12458>.
9. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. с соавт. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; 2: 21–29 [Glybochko P., Fomin V., Avdeev S. et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy.* 2020; 2: 21–29 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>.
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). Доступ: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_354163](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354163) [дата обращения – 01.10.2021]. [Ministry of Healthcare of Russia. The temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (June 03, 2020). Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_354163](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354163) (date of access – 01.10.2021) [In Russ.]].
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020). Доступ: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_361302](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_361302) [дата обращения – 01.10.2021]. [Ministry of Healthcare of Russia. The temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 8 (September 03, 2020). Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_361302](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_361302) (date of access – 01.10.2021) [In Russ.]].
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). Доступ: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_366070](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_366070) [дата обращения – 01.10.2021]. [Ministry of Healthcare of Russia. The temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (October 26, 2020). Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_366070](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_366070) (date of access – 01.10.2021) [In Russ.]].
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). Доступ: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_354163](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354163) [дата обращения – 01.10.2021]. [Ministry of Healthcare of Russia. The temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (February 08, 2021). Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_354163](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354163) (date of access – 01.10.2021) [In Russ.]].

Поступила/Received: 16.09.2021

Принята в печать/Accepted: 04.10.2021





### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Дмитрий Владимирович Ладнов**, врач-терапевт – участковый Центра общей врачебной практики поликлиники с клинико-диагностическим центром ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Тел.: 8 (952) 240-65-16. ORCID: 0000-0002-5400-2306

**Владислав Витальевич Кулик**, врач-терапевт – участковый Центра общей врачебной практики поликлиники с клинико-диагностическим центром ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Тел.: 8 (921) 863-31-62. ORCID: 0000-0003-4177-3264

**Сергей Игоревич Кирпичников**, врач общей практики, руководитель Центра общей врачебной практики поликлиники с клинико-диагностическим центром ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Тел.: 8 (911) 011-70-61. ORCID: 0000-0002-7848-8144

**Наталья Леонидовна Шапорова**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Тел.: 8 (921) 758-98-74. ORCID: 0000-0002-6457-5044

### ABOUT THE AUTHORS:

**Dmitry V. Ladnov**, general practitioner physician of the Center for General Medicine at the Polyclinic with a clinical diagnostic center, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6-8 Lva Tolstogo Str. Tel.: +7 (952) 240-65-16. ORCID: 0000-0002-5400-2306

**Vladislav V. Kulik**, general practitioner physician of the Center for General Medicine at the Polyclinic with a clinical diagnostic center, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6-8 Lva Tolstogo Str. Tel.: +7 (921) 863-31-62. ORCID: 0000-0003-4177-3264

**Sergey I. Kirpichnikov**, general practitioner, head of the Center for General Medicine at the Polyclinic with a clinical diagnostic center, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6-8 Lva Tolstogo Str. Tel.: +7 (911) 011-70-61. ORCID: 0000-0002-7848-8144

**Natalia L. Shapорова**, MD, professor, head of Department of general medical practice (family medicine), Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6-8 Lva Tolstogo Str. Tel.: +7 (921) 758-98-74. ORCID: 0000-0002-6457-5044



©В.Н. Антонов, М.В. Осиков, Г.Л. Игнатова, С.О. Зотов, 2021

## ВЛИЯНИЕ ВИДА ГЕПАРИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

В.Н. АНТОНОВ<sup>1,2</sup>, М.В. ОСИКОВ<sup>1,3</sup>, Г.Л. ИГНАТОВА<sup>1,2</sup>, С.О. ЗОТОВ<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск<sup>2</sup>ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3», Челябинск<sup>3</sup>ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск

**Аннотация.** Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) влияет на все звенья гемостаза, включая агрегацию и число тромбоцитов.

**Цель** – оценить некоторые показатели клеточного гемостаза у больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией различной тяжести в условиях применения разных вариантов антикоагулянтной терапии.

**Материал и методы.** В открытом двухфазном исследовании обследованы 75 пациентов с COVID-19 в возрасте от 44 до 75 лет. В зависимости от степени поражения легких на МСКТ грудной клетки на момент поступления выделяли среднюю (64% больных) и тяжелую (36%) степени тяжести. В крови оценивали количество тромбоцитов, индуцированную скорость тромбоцитов. В качестве индукторов использовались АДФ (2,5 ммоль/мл), коллаген (3,3 мкг/мл), адреналин (5 мкг/мл) в 1-е и 8-е сутки от момента госпитализации. Кроме этого, была дана оценка влиянию проводимой антикоагулянтной терапии на исследуемые показатели с учетом тяжести заболевания. Кроме стандартной противовирусной терапии и глюкокортикоидов больные получали нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярный гепарин (НМГ) эноксапарин натрия.

**Результаты.** Исследование показало влияние тяжести течения COVID-19-ассоциированной пневмонии как на количество тромбоцитов, так и скорость их агрегации. Заметно наличие тромбоцитопении у больных со значительным (>50%) вовлечением легочной ткани в воспалительный процесс. Кроме того, выявлено более выраженное влияние эноксапарина натрия по сравнению с НФГ на исследуемые показатели клеточного гемостаза у пациентов с этим заболеванием. В группах, получавших НМГ, не выявлено тромбоцитопении, а индуцированная скорость агрегации тромбоцитов у них была ниже, чем в группах НФГ.

**Заключение.** В представленной работе профилактические дозы эноксапарина натрия и НФГ продемонстрировали свое влияние на показатели клеточного гемостаза, что может быть использовано для выбора антикоагулянтной терапии при тяжелой и среднетяжелой формах COVID-19. Исходя из этого можно предложить дополнение разделов профилактики тромботических осложнений в существующих клинических рекомендациях по ведению больных с тяжелой степенью COVID-19-ассоциированной пневмонии, в частности рекомендовать активное назначение таким больным НМГ.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, тромбоз, гемостаз, тромбоциты, гепарин.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** В.Н. Антонов, М.В. Осиков, Г.Л. Игнатова, С.О. Зотов. Влияние вида гепарина на показатели клеточного гемостаза при COVID-19-ассоциированной пневмонии.

Терапия. 2021; 8: 14–21.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.14-21>

## HEPARIN TYPE INFLUENCE ON CELLULAR HEMOSTASIS INDICATORS IN COVID-19-ASSOCIATED PNEUMONIA

ANTONOV V.N.<sup>1,2</sup>, OSIKOV M.V.<sup>1,3</sup>, IGNATOVA G.L.<sup>1,2</sup>, ZOTOV S.O.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>South-Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Chelyabinsk<sup>2</sup>Regional Clinic Hospital No. 3, Chelyabinsk<sup>3</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital



**Abstract.** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) causes a hypercoagulable condition.

**Objective:** to evaluate the indicators of cellular hemostasis in patients with COVID-19-associated pneumonia, taking into account the severity of the disease, and to identify the effect of the anticoagulant therapy regimens used on cellular hemostasis.

**Material and methods.** This open-label, biphasic study examined patients with COVID-19 aged 44 to 75 years (Me 63 years [Q4 55, Q1 68]). Depending on the degree of lung damage, at the time of admission severity of disease was characterized by moderate (64% of patients) and severe (36% of patients). The blood platelet count and the induced platelet rate were assessed. The inducers used were ADP (2,5 mmol/ml), collagen (3,3 mg/ml), adrenaline (5 mg/ml) on the 1st and 8th days from the moment of hospitalization. In addition, an assessment was made of the effect of anticoagulant therapy on the studied parameters, taking into account the severity of the course of the disease. In addition to standard antiviral therapy and glucocorticoids, patients received unfractionated heparin or sodium enoxaparin.

**Results.** This study has demonstrated the effect of the severity of COVID-19-associated pneumonia on both the number of platelets and the rate of their aggregation. The presence of thrombocytopenia is noticeable in patients with significant (more than 50%) involvement of lung tissue in the inflammatory process. In addition, a more pronounced effect of low molecular weight heparin (in this case, sodium enoxaparin) compared with unfractionated heparin on the parameters of cellular hemostasis in patients with COVID-19-associated pneumonia was revealed. Thrombocytopenia was not detected in the groups receiving low molecular weight heparin and the induced platelet aggregation rate was lower than in the groups of unfractionated heparin.

**Conclusion.** In the presented work, prophylactic doses of enoxaparin sodium and unfractionated heparin have demonstrated their effect on the parameters of cellular hemostasis, which can be used in the choice of anticoagulant therapy for severe and moderately severe forms of COVID-19. It is possible to propose an addition to the sections for the prevention of thrombotic complications in the existing clinical guidelines for the management of patients with severe COVID-19-associated pneumonia, in particular, to recommend the active prescription of low weight heparin to patients with a severe course of the disease.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, thrombosis, hemostasis, platelets, heparin.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Antonov V.N., Osikov M.V., Ignatova G.L., Zotov S.O. Heparin type influence on cellular hemostasis indicators in COVID-19-associated pneumonia.

Therapy. 2020; 8: 14–21.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.14-21>

## ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) характеризуется неоднородным течением, варьируя от бессимптомного заболевания у одних до летального исхода у других. По всему миру предпринимаются попытки понять проявления этой инфекции и то, можно ли их использовать в прогностическом и в терапевтическом плане.

Тромбоцитопения и изменение в параметрах агрегации тромбоцитов у больных с COVID-19, особенно среди пациентов с тяжелыми формами заболевания, впервые были отмечены в Китае. В настоящее время существуют данные о том, что количество тромбоцитов и скорость их агрегации — прогностически значимые показатели для оценки тяжести течения и возможной смертности при COVID-19. Доказано, что пациенты с COVID-19 подвержены повышенному риску как артериального, так и венозного тромбоза.

Тромбоциты играют ключевую роль в системе гемостаза [1, 2]. Во время инфекции активированные тромбоциты прикрепляются к эндотелию

сосудов, их гиперактивность приводит к образованию тромба; это, в свою очередь, влечет за собой ишемию тканей и даже леточную тромбоэмболию. Многие вирусы, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита С, вирус гриппа, вирус Эбола и вирус денге, могут напрямую вызывать гиперактивность тромбоцитов [3, 4]. Вирус гриппа напрямую активирует тромбоциты и запускает неконтролируемые каскады коагуляции и последующее повреждение легких [5].

Хотя COVID-19 является респираторным заболеванием, РНК SARS-CoV-2 (возбудителя COVID-19) может быть обнаружена в крови и использована в качестве индикатора тяжести заболевания [6, 7]. В настоящее время высказываются предположения о способности вируса SARS-CoV-2 напрямую активировать тромбоциты и, следовательно, способствовать их протромботической функции [8]. Ранее проведенные исследования продемонстрировали гиперактивность тромбоцитов у пациентов с COVID-19.

Существуют доказательства, что Spike-белок SARS-CoV-2 напрямую связывает ACE2-



рецепторы тромбоцитов и усиливает активацию тромбоцитов *in vitro*. Spike-белок также стимулирует тромбообразование *in vivo*. Более того, в литературе приводятся сведения о прямой стимуляции тромбоцитов вирусом SARS-CoV-2, что приводит к высвобождению фактора свертывания крови, секреции воспалительных цитокинов и образованию лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов [8]. Показана независимая связь между таким простым и легкодоступным биомаркером, как уровень тромбоцитов, тяжестью заболевания и риском смертности госпитализированных пациентов с COVID-19 [9]. Кроме того, низкий уровень тромбоцитов коррелирует с более высоким показателем в рамках различных шкал для определения тяжести заболевания, таких как MODS (Multiple Organ Dysfunction Score), SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) и APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).

Тромбоцитопения у пациентов COVID-19, вероятнее всего, обусловлена многими факторами. В отношении SARS-CoV-2 было высказано следующее предположение: влияние вирусной инфекции приводит к повреждению эндотелия в сосудах легких, вызывая активацию тромбоцитов, их агрегацию и тромбоз, что влечет за собой высокое потребление тромбоцитов и тромбоцитопению [10]. Установлено, что высвобождение тромбоцитов полностью зрелыми мегакариоцитами происходит и в легких. Следовательно, сокращение или морфологическое изменение в легочном капиллярном русле может привести к нарушению этого процесса [10]. Кроме того, коронавирусы способны инфицировать клетки костного мозга, провоцируя аномалии гемопоэза или вызывая аутоиммунную реакцию на клетки крови [7]. Также высказывается предположение, что при SARS-CoV-2 присутствует фоновый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) легкой степени, обуславливающий снижение уровня тромбоцитов [10]. Агрегация тромбоцитов – неотъемлемая часть процесса тромбообразования; определение ее скорости позволяет получить представление о степени активности тромбоцитов и соответственно предрасположенности организма к тромбозам и тромбоэмболиям.

Антикоагулянтная терапия у больных COVID-19-ассоциированной пневмонией способствует снижению частоты венозной тромбоэмболии и уменьшению смертности, хотя и не все эксперты согласны с этим [11, 12]. В г. Ухань (Китай), где началась пандемия COVID-19, 449 пациентов с тяжелой формой COVID-19 были ретроспективно проанализированы на предмет потенциального терапевтического эффекта антикоагулянтов, в особенности гепарина [13]. Хотя исследование было проведено в самом начале пандемии COVID-19, в

его рамках не изучались другие значимые переменные, были получены первые свидетельства того, что применение профилактической дозы гепарина уменьшает смертность. Аналогичный положительный результат применения антикоагулянтов был отмечен в меньшем ретроспективном анализе в Нью-Йорке, где оценивался эффект как нефракционированного, так и низкомолекулярного гепаринов [14, 15].

**Цель представленной работы** – оценка количества тромбоцитов и индуцированной скорости агрегации тромбоцитов у больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией различной тяжести течения заболевания в условиях применения разных вариантов антикоагулянтной терапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С апреля по июль 2021 г. в ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3» г. Челябинска проводилось неинтервенционное контролируемое открытое одноцентровое обсервационное исследование, в ходе которого было обследовано 75 больных (44 женщины и 31 мужчина) без выявленных ранее онкологических заболеваний, хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной систем и органов желудочно-кишечного тракта, не принимавших какие-либо антикоагулянты, антиагреганты и нестероидные противовоспалительные препараты перед госпитализацией.

Возраст группы исследования составил 44–75 лет (медиана – 63 года { $Q_4$  55,  $Q_1$  68}). У всех пациентов методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки была выявлена двусторонняя вирусная пневмония. Диагноз COVID-19 подтверждался обнаружением на слизистых оболочках зева и носовой полости РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Группа контроля была представлена 12 здоровыми добровольцами 41–69 лет (7 женщин, 5 мужчин).

В качестве критерия для разделения пациентов по тяжести течения заболевания использовалась степень поражения легких на МСКТ грудной клетки на момент поступления. Группа 1 была представлена 48 больными с поражением легких менее 50% (КТ 1–2, средняя степень тяжести), группа 2 – 27 пациентами с поражением более 50% легких (КТ 3–4<sup>1</sup>, тяжелая степень тяжести; *рис.*). Среди наблюдаемой когорты было зарегистрировано 3 летальных исхода в группе больных со степенью поражения легочной ткани более 50% по данным МСКТ органов грудной клетки. Остальные пациенты были выписаны из стационара с улучшением (сатурация крови  $SpO_2$  на атмосферном воздухе более 95%, отсутствие лихорадки, снижение уровня С-реактивного белка менее 10 мг/л, уровень лейкоцитов крови более  $3,0 \times 10^9$ /л).



Подсчет количества тромбоцитов в крови осуществлялся по методу Фонио (микроскопия окрашенного мазка венозной крови), результат выражали в количестве тромбоцитов в 1 л крови.

Исследование скорости агрегации тромбоцитов выполнялось на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 «БИОЛА», использовались индукторы агрегации с аденозиндифосфатом (2,5 ммоль/мл), коллагеном (3,3 мкг/мл), адреналином (5 мкг/мл) производства ООО «Технология Стандарт» (Россия) на 1-е и 8-е сутки от госпитализации. Приведенные ниже результаты определения скорости агрегации тромбоцитов определялись по кривым среднего размера агрегатов и фиксировались в виде количества относительных единиц в минуту. При исследовании агрегации методом по среднему радиусу за единичный радиус принимался средний радиус тромбоцитов до начала агрегации.

Исследование гемостаза проводилось в 1-е сутки госпитализации (до начала приема антикоагулянтов) и на 8-е сутки после госпитализации и начала терапии антикоагулянтами. Стандартная тромбопрофилактика начиналась в 1-е сутки госпитализации (после забора крови на исследование) и была представлена нефракционированным гепарином натрия (НФГ, производство ОАО «СИНТЕЗ») в дозе 5000 МЕ 3 раза/сут (если вес пациента составлял <120 кг) и 7500 МЕ 3 раза/сут (>120 кг) или низкомолекулярным гепарином (НМГ) эноксапарином натрия (производство ЗАО «БИОКАД») в дозе 40 мг 1 раз/сут (<120 кг) и 40 мг 2 раза/сут (>120 кг). Препараты вводились подкожно в переднюю брюшную стенку. В зависимости от применяемого антикоагулянта группы 1 и 2 были дополнительно разделены на подгруппы: 1А и 2А получали НФГ, 1Б и 2Б – НМГ. Помимо антикоагулянтной терапии, у всех больных применялась

стандартная терапия фавипирином и глюкокортикоидами в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России от 07.05.2021.

Для оценки данных в качестве статистического инструмента была выбрана программа IBM SPSS Statistics (версия 23, производитель – IBM), графики построены в программе Microsoft Excel 2007 (производитель – Microsoft). Для оценки распределения непрерывных переменных использовался тест Шапиро–Уилка. Медиана, верхний и нижний квартили определялись эксклюзивным методом для всех переменных. Критерий Краскела–Уоллиса применялся для проверки равенства медиан нескольких выборок. К тесту Манна–Уитни прибегали для сравнения двух непрерывных переменных без нормального распределения. Принимая во внимание, что переменные не корректировались для множественных сравнений, и учитывая возможность ошибки типа I, результаты следует интерпретировать как исследовательские и описательные.

Статистически значимыми считались значения  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование количества тромбоцитов выявило статистически значимые закономерности: при поступлении в стационар у пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечалось снижение этого показателя по сравнению с группой контроля (чьи показатели были приняты за 100%) и пациентами со средней тяжестью заболевания – на 28 и 17% соответственно (табл. 1). Полученные данные демонстрируют зависимость числа тромбоцитов от тяжести заболевания: для больных со значительным вовлечением легких в воспалительный процесс характерно наличие тромбоцитопении.

Количество тромбоцитов менялось при исследовании на 8-е сутки. В подгруппе 1А наблюдалось статистически значимое снижение этого показателя (на 26% по сравнению с группой контроля), тогда как у пациентов, получавших НМГ, определялось некоторое увеличение количества тромбоцитов относительно исходных уровней (табл. 2).

В группе больных с тяжелым течением COVID-19 (поражение легких на КТ более 50%) отмечалась схожая тенденция: сопоставимое снижение количества тромбоцитов у пациентов, получавших НФГ (на 26% по сравнению с группой контроля). При этом в группе НМГ наблюдался рост числа тромбоцитов – на 20% по сравнению с контролем (табл. 3). Таким образом, влияние антикоагулянтной терапии было заметно как в группе со средней степенью тяжести, так и тяжелым течением болезни: в обоих случаях использование НМГ демон-

Рис. Дизайн исследования





Таблица 1. Показатели клеточного гемостаза в зависимости от объема поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки: исследование в 1-е сутки госпитализации до приема антикоагулянтов (Ме {Q25; Q75})

| Показатель                                     | Группа контроля (n=12) | Группа 1: КТ 0-50% (n=48) | Группа 2: КТ 50-100% (n=27) | Значимость (p) различий между группами                   |
|--|------------------------|---------------------------|-----------------------------|--|
| Скорость агрегации с АДФ 2,5 (отн. Ед/мин)     | 20,32 (11,46; 28,40)   | 21,34 (12,21; 26,80)      | 22,60 (14,40; 31,88)        | $p_{к,1} < 0,05$<br>$p_{к,2} < 0,04$<br>$p_{1,2} < 0,05$ |
| Скорость агрегации с коллагеном (отн. Ед/мин)  | 10,86 (5,38; 14,21)    | 13,50 (7,74; 22,60)       | 17,55 (12,60; 25,88)        | $p_{к,1} < 0,05$<br>$p_{к,2} < 0,04$<br>$p_{1,2} = 0,06$ |
| Скорость агрегации с адреналином (отн. Ед/мин) | 6,21 (1,88; 9,36)      | 7,10 (2,16; 11,30)        | 8,53 (3,12; 13,58)          | $p_{к,1} = 0,09$<br>$p_{к,2} < 0,05$<br>$p_{1,2} < 0,05$ |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$                    | 324 (202; 428)         | 311 (196; 425)            | 236 (228; 449)              | $p_{к,1} < 0,05$<br>$p_{к,2} < 0,05$<br>$p_{1,2} < 0,05$ |

Примечание: КТ – данные компьютерной томографии; АДФ – аденозиндифосфат; К – группа контроля.

Таблица 2. Показатели клеточного гемостаза в зависимости от вида применяемого гепарина у пациентов со степенью поражения легких по данным компьютерной томографии 0-50%: исследование после 8 сут приема антикоагулянтов (Ме {Q25; Q75})

| Показатель                                     | Группа контроля (n=12) | Подгруппа 1А: НФГ (n=29) | Подгруппа 1Б: НМГ (n=19) | Значимость (p) различий между группами                       |
|--|------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| Скорость агрегации с АДФ 2,5 (отн. Ед/мин)     | 20,32 (11,46; 28,40)   | 39,10 (24,15; 52,48)     | 22,40 (6,90; 26,30)      | $p_{к,1А} < 0,05$<br>$p_{к,1Б} = 0,06$<br>$p_{1А,1Б} < 0,05$ |
| Скорость агрегации с коллагеном (отн. Ед/мин)  | 10,86 (5,38; 14,21)    | 41,3 (39,02; 60,10)      | 18,34 (17,20; 25,80)     | $p_{к,1А} < 0,05$<br>$p_{к,1Б} < 0,05$<br>$p_{1А,1Б} < 0,05$ |
| Скорость агрегации с адреналином (отн. Ед/мин) | 6,21 (1,88; 9,36)      | 21,32 (14,11; 29,8)      | 8,62 (2,13; 11,56)       | $p_{к,1} = 0,09$<br>$p_{к,1Б} = 0,10$<br>$p_{1А,1Б} = 0,06$  |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$                    | 324 (202; 428)         | 241 (222; 415)           | 344 (151; 460)           | $p_{к,1А} < 0,05$<br>$p_{к,1Б} < 0,05$<br>$p_{1А,1Б} < 0,05$ |

Примечание: НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин; АДФ – аденозиндифосфат; К – группа контроля.

Таблица 3. Показатели клеточного гемостаза в зависимости от вида применяемого гепарина у пациентов со степенью поражения легких по данным компьютерной томографии &gt;50%: исследование после 8 сут приема антикоагулянтов (Ме {Q25; Q75})

| Показатель                                     | Группа контроля (n=12) | Подгруппа 2А: НФГ (n=16) | Подгруппа 2Б: НМГ (n=11) | Значимость (p) различий между группами                       |
|--|------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| Скорость агрегации с АДФ 2,5 (отн. Ед/мин)     | 20,32 (11,46; 28,40)   | 33,25 (21,95; 35,15)     | 19,20 (10,48; 32,65)     | $p_{к,2А} = 0,08$<br>$p_{к,2Б} = 0,09$<br>$p_{2А,2Б} < 0,05$ |
| Скорость агрегации с коллагеном (отн. Ед/мин)  | 10,86 (5,38; 14,21)    | 27,25 (16,48; 41,75)     | 13,80 (11,43; 36,75)     | $p_{к,2А} < 0,05$<br>$p_{к,2Б} = 0,07$<br>$p_{2А,2Б} < 0,05$ |
| Скорость агрегации с адреналином (отн. Ед/мин) | 6,21 (1,88; 9,36)      | 14,32 (9,31; 16,50)      | 10,42 (7,41; 13,45)      | $p_{к,2А} < 0,05$<br>$p_{к,2Б} < 0,05$<br>$p_{2А,2Б} < 0,05$ |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$                    | 324 (202; 428)         | 240 (104; 290)           | 390 (285; 515)           | $p_{к,2А} < 0,05$<br>$p_{к,2Б} < 0,05$<br>$p_{2А,2Б} < 0,05$ |

Примечание: НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин; АДФ – аденозиндифосфат; К – группа контроля.



стрировало отсутствие тромбоцитопении, тогда как в группе НФГ имело место снижение числа тромбоцитов.

При сравнении групп, обследуемых с группой контроля, выявлен тренд ускорения агрегации тромбоцитов у всех госпитализированных больных с COVID-19, не получавших антикоагулянты (см. табл. 1), что коррелирует с результатами проводившихся ранее исследований [7]. В сравнении с контролем скорость агрегации у больных, индуцированная АДФ, значительно не менялась, но в группе 1 (пациенты с менее 50% поражения легких) выявлено ускорение агрегации на 25 и 14% при индукции коллагеном и адреналином. Еще значительнее было ускорение агрегации в группе 2 (пациенты с  $\geq 50\%$  поражения легких): возрастание на 62% при индукции коллагеном и на 37% — адреналином. Также заметно влияние тяжести течения заболевания на скорость агрегации: в группе 2 по сравнению с группой 1 скорость агрегации с АДФ 2,5 была выше в среднем на 11%, с коллагеном — на 23%, с адреналином — на 17% (табл. 1). Исходя из полученных результатов можно говорить о статистически значимом ускорении индуцированной агрегации тромбоцитов, связанной с тяжестью течения заболевания.

Иначе выглядели показатели скорости агрегации тромбоцитов на 8-е сутки от начала приема антикоагулянтов: здесь очевидно влияние на них прогрессирующего воспалительного процесса и лечения. Так, в подгруппе больных 1А, получавших НФГ, агрегация тромбоцитов с индукторами ускорилась на 92% (АДФ), 280% (коллаген) и 238% (адреналин) по сравнению с контролем. В подгруппе 1Б (эноксапарин натрия) аналогичные величины составили 10, 66 и 39% соответственно, т.е. сохранялась тенденция к ускорению агрегации относительно группы контроля. Статистически значимые результаты получены и при сравнении подгрупп 1А и 1Б: скорость агрегации тромбоцитов во всех случаях была выше в группе НФГ (см. табл. 2).

При сравнении скорости агрегации внутри группы пациентов с тяжелым течением COVID-19 сохранялась привычная тенденция: агрегация тромбоцитов происходила быстрее у больных, получавших НФГ. В подгруппе 2А ускорение агрегации тромбоцитов составило 64% (АДФ), 151% (коллаген) и 66% (адреналин), тогда как в подгруппе 2Б индукция АДФ и адреналином не показала значительных различий в скорости с группой контроля, при индукции коллагеном скорость агрегации тромбоцитов возросла на 27% (см. табл. 3).

Полученные наблюдения свидетельствуют об ускорении агрегации тромбоцитов у больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, а также о влиянии вида гепарина на этот показатель: в группах, получавших НМГ, скорость агрегации меньше, чем в группе НФГ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Определение скорости агрегации тромбоцитов с индукторами не является рутинным методом клинической диагностики в стационарах России, однако данное исследование позволяет судить о состоянии системы клеточного гемостаза у пациента, а также терапевтических эффектах проводимого лечения. Значительное количество ранее проведенных клинических исследований доказало, что тромбоцитопения — характерный для COVID-19 признак патологии клеточного звена гемостаза [16]. В целом уменьшение числа тромбоцитов ниже индивидуального для каждого исследования порога ассоциируется с 5,1-кратным увеличением вероятности тяжелого течения заболевания [16]. Потребление тромбоцитов может быть объяснено такими причинами, как диссеминированное внутрисосудистое свертывание, тромботическая микроангиопатия и гепарин-индуцированная тромбоцитопения [17–19]. При этом тромбоцитопения не всегда носит явный характер вследствие реактивного увеличения продукции тромбоцитов в рамках острого ответа на инфекционный процесс.

Проведенное исследование демонстрирует активную роль клеточного гемостаза, в частности тромбоцитов и их агрегации, в патогенезе COVID-19. В других недавних исследованиях сообщалось, что различные процессы активации тромбоцитов, включая их агрегацию, способствуют повреждению легких и микрососудистому тромбозу при пневмонии, связанной с SARS-CoV-2 [20]. Долгое время считалось, что вирусы косвенно активируют тромбоциты во время инфекции, создавая воспалительную микросреду и последующую дисфункцию эндотелия сосудов. Однако недавние исследования показали, что между некоторыми вирусами и тромбоцитами существует прямое взаимодействие, и что эти взаимодействия служат важным дополнением к вышеупомянутой активации [21]. Предыдущие исследования показали, что уровень фибриногена у пациентов с COVID-19 повышен, что может активировать тромбоциты, ускорить их агрегацию и усугубить тромбоцитопению [22]. Также предполагается возможность того, что вирус SARS-CoV-2 может напрямую активировать тромбоциты через взаимодействие белка Spike и АДФ-2-рецепторов тромбоцитов, что также может способствовать тромбоцитопении. Причиной ускорения агрегации тромбоцитов может быть их описанная ранее активация продуктами деградации поврежденных вирусом SARS-CoV-2 клеток (в особенности эндотелиоцитов); это, в свою очередь, может выступать одним из факторов, способствующим тромбообразованию и тромбоцитопении [8].

В представленном клиническом исследовании применение эноксапарина натрия в про-



филактических дозах у больных COVID-19 продемонстрировало значительно более выраженное влияние на скорость индуцированной агрегации тромбоцитов и их количество, чем использование НФГ. Вероятнее всего, наблюдаемые эффекты эноксапарина на агрегацию связаны с его доказанной, более выраженной антиагрегантной активностью по сравнению с НФГ [11].

Несмотря на доказательства активации коагуляции и нарушения фибринолиза, приводящего к отложению фибрина в альвеолярном компартменте у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом без COVID-19 [23], данные об эффективности и безопасности терапевтических антикоагулянтов у таких пациентов очень ограничены [20]. Некоторые недавние исследования показали, что НМГ способен уменьшать острое повреждение легких в экспериментальных моделях [24, 25]. Метаанализ, включающий девять рандомизированных клинических испытаний с участием 465 пациентов, установил, что использование НМГ снизило 28-дневную смертность, а также увеличило респираторный индекс у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Это открытое контролируемое рандомизированное клиническое исследование продемонстрировало влияние тяжести течения COVID-19-ассоциированной пневмонии как на количество тромбоцитов, так и на скорость их агрегации. Заметно наличие тромбоцитопении у больных со значительным (более 50%) вовлечением легочной ткани в воспалительный процесс. Кроме того, выявлено более выраженное влияние НМГ (в данном случае эноксапарина натрия) по сравнению с НФГ на показатели клеточного гемостаза у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Исходя из вышесказанного можно предложить дополнение разделов профилактики тромбоцических осложнений в существующих клинических рекомендациях по ведению больных с тяжелой степенью COVID-19-ассоциированной пневмонии, в частности рекомендовать активное назначение НМГ больным с тяжелым течением заболевания.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения крупных клинических исследований для оценки эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19.

20



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ji X., Hou M. Novel agents for anti-platelet therapy. *J Hematol Oncol.* 2011; 4: 44. doi: 10.1186/1756-8722-4-44.
2. Xu X.R., Zhang D., Oswald B.E. et al. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016; 53(6): 409-30. doi: 10.1080/10408363.2016.1200008.
3. Assinger A., Kral J.B., Yaiw K.C. et al. Human cytomegalovirus-platelet interaction triggers toll-like receptor 2-dependent proinflammatory and proangiogenic responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(4): 801-09. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303287.
4. Guo L., Feng K., Wang Y.C. et al. Critical role of CXCL4 in the lung pathogenesis of influenza (H1N1) respiratory infection. *Mucosal Immunol.* 2017; 10(6): 1529-41. doi: 10.1038/mi.2017.1.
5. Boillard E., Pare G., Rousseau M. et al. Influenza virus H1N1 activates platelets through FcγRIIA signaling and thrombin generation. *Blood.* 2014; 123(18): 2854-63. doi: 10.1182/blood-2013-07-515536.
6. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020; 395(10223): 514-23. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
7. Chen W., Lan Y., Yuan X. et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 469-73. doi: 10.1080/22221751.2020.1732837.
8. Zhang S., Liu Y., Wang X. et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol.* 2020; 13(1): 120. doi: 10.1186/s13045-020-00954-7.
9. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844-47. doi: 10.1111/jth.14768.
10. Лобастов К.В., Счастливцев И.В., Порембская О.Я. с соавт. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике. *Амбулаторная хирургия.* 2020; 3-4: 36-51. [Lobastov K.V., Schastlitssev I.V., Porembskaya O.Ya. et al. COVID-19-associated coagulopathy: review of current recommendations for diagnosis, treatment and prevention. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery.* 2020; 3-4: 36-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51>.
11. Liu X.L., Wang X.Z., Liu X.X. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: A prospective clinical study. *Exp Ther Med.* 2014; 7(3): 604-08. doi: 10.3892/etm.2013.1466.
12. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020; 135(23): 2033-40. doi: 10.1182/blood.2020060000.
13. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(5): 1094-99. doi: 10.1111/jth.14817.
14. Hanif A., Khan S., Mantri N. Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: A New York City hospital experience. *Ann Hematol.* 2020; 99(10): 2323-28. doi: 10.1007/s00277-020-04216-x.
15. Paranjpe I., Fuster V., Lala A. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(1): 122-24. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.



16. Asakura H., Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2021; 113(1): 45–57. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y.
17. Cohoon K.P., De Sanctis Y., Haskell L. et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis among patients recently hospitalized for acute infectious diseases: a subgroup analysis of the MAGELLAN study. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(7): 1278–87. doi: 10.1111/jth.14146.
18. Patell R., Khan A.M., Bogue T. et al. Heparin induced thrombocytopenia antibodies in Covid-19. *Am J Hematol.* 2020; 10.1002/ajh.25935. doi: 10.1002/ajh.25935. Online ahead of print.
19. Warkentin T.E., Kaatz S. COVID-19 versus HIT hypercoagulability. *Thromb Res.* 2020; 196: 38–51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.017.
20. Litjens J.F., Leclerc M., Chochois C. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(7): 1743–46. doi: 10.1111/jth.14869.
21. Sugiyama M.G., Gamage A., Zyla R. et al. Influenza virus infection induces platelet-endothelial adhesion which contributes to lung injury. *J Virol.* 2015; 90(4): 1812–23. doi: 10.1128/JVI.02599-15.
22. Poissy J., Goutay J., Caplan M. et al. Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Awareness of an increased prevalence. *Circulation.* 2020; 142(2): 184–86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
23. Camprubi-Rimblas M., Tantinya N., Bringue J. et al. Anticoagulant therapy in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med.* 2018; 6(2): 36. doi: 10.21037/atm.2018.01.08.
24. Xie N., Huan M., Tian F. et al. Low molecular weight heparin nebulization attenuates acute lung injury. *Biomed Res Int.* 2017; 2017. Article ID: 3169179. doi: 10.1155/2017/3169179.
25. Li L.F., Liu Y.Y., Lin S.W. et al. Low-molecular-weight heparin reduces ventilation-induced lung injury through hypoxia inducible factor-1 alpha in a murine endotoxemia model. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(9): 3097. doi: 10.3390/ijms21093097.

Поступила/Received: 08.09.2021

Принята в печать/Accepted: 30.09.2021



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Владимир Николаевич Антонов**, д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 454021, г. Челябинск, ул. Островского, д. 81. E-mail: ant-vn@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3531-3491

**Михаил Владимирович Осиков**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, начальник отдела научной и инновационной работы ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель отдела научной работы ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница». Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 66, к. 3. E-mail: prof.osikov@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6487-9083

**Галина Львовна Игнатова**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 454021, г. Челябинск, ул. Островского, д. 81. E-mail: iglign@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0877-6554

**Семен Олегович Зотов**, пульмонолог ГБУЗ «Областная клиническая больница № 3» (г. Челябинск), старший лаборант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 454021, г. Челябинск, ул. Островского, д. 81. E-mail: semenz2007@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7469-2386

### ABOUT THE AUTHORS:

**Vladimir N. Antonov**, MD, professor of the Department of therapy of the Institute of continuing professional education, South-Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 454021, Chelyabinsk, 81 Ostrovskogo Str. E-mail: ant-vn@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3531-3491

**Mikhail V. Osikov**, MD, professor, head of the Department of pathological physiology, head of the Department of scientific and innovative work, South-Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of Research Department of Chelyabinsk Regional Clinical Hospital. Address: 454092, Chelyabinsk, 66/3 Vorovskogo Str. E-mail: prof.osikov@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6487-9083

**Galina L. Ignatova**, MD, professor, head of the Department of therapy of the Institute of continuing professional education, South-Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 454021, Chelyabinsk, 81 Ostrovskogo Str. E-mail: iglign@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0877-6554

**Semyon O. Zotov**, pulmonologist of Regional Clinic Hospital No. 3 [Chelyabinsk], senior laboratory assistant of the Department of pathological physiology, South-Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 454021, Chelyabinsk, 81 Ostrovskogo Str. E-mail: semenz2007@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7469-2386



© Коллектив авторов, 2021

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРИОСТИНА ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Д.З. БАРАНОВ, В.И. ТРОФИМОВ, С.В. ЛАПИН, А.В. МАЗИНГ, И.В. ХОЛОПОВА, Д.А. КУЗНЕЦОВА,  
А.Н. МОШНИКОВА, Т.В. БЛИНОВА

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»  
Минздрава России



**Аннотация.** В настоящее время ведется активный поиск малоинвазивных, доступных для применения в рутинной клинической практике лабораторных маркеров, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью и представляющих диагностическую ценность при бронхообструктивных заболеваниях.

**Цель** – изучение периостина в качестве маркера аллергического воспаления и показателя выраженности обструктивных нарушений и их обратимости у пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и их сочетанием (АСО, от англ. asthma-COPD overlap).

**Материал и методы.** Обследованы 87 пациентов, которым выполнялись определение периостина методом ИФА, спирометрия, включая пробу с бронхолитиком. Статистическая обработка проводилась непараметрическими методами в связи с отсутствием нормального распределения периостина.

**Результаты.** Уровень периостина у пациентов с бронхиальной астмой был выше, чем у пациентов с ХОБЛ и АСО. Среди пациентов с астмой его более высокие значения отмечены при аллергическом и смешанном варианте по сравнению с инфекционно-зависимым. Больные бронхиальной астмой и ХОБЛ с отягощенным аллергологическим анамнезом характеризовались повышением периостина относительно аналогичных пациентов без сенсibilизации. Периостин был выше у пациентов с обострением бронхиальной астмы, чем у пациентов в ремиссии. Продемонстрирована положительная корреляция периостина с приростом ОФВ<sub>1</sub> после пробы с бронхолитиком, отрицательная корреляция – с индексом Генслера до пробы.

**Заключение.** Показано значение периостина в качестве маркера аллергического воспаления не только у пациентов с бронхиальной астмой, но и ХОБЛ. В связи с этим представляется перспективным использование данного белка в качестве предиктора эффективности терапии ингаляционными ГКС при ХОБЛ. Структурная неоднородность молекулы периостина требует стандартизации используемых реагентов для ее определения и валидации данных на большом объеме выборки.

**Ключевые слова:** периостин, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, аллергия, обострение, обструктивные нарушения.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Д.З. Баранов, В.И. Трофимов, С.В. Лапин, А.В. Мазинг, И.В. Холопова, Д.А. Кузнецова, А.Н. Мошникова, Т.В. Блинова. Определение периостина при бронхообструктивных заболеваниях.

Терапия. 2021; 8: 22–29.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.22-29>

## EVALUATION OF PERIOSTIN IN CASE OF BRONCHOOBSTRUCTIVE DISEASES

BARANOV D.Z., TROFIMOV V.I., LAPIN S.V., MAZING A.V., KHOLOPOVA I.V., KUZNETSOVA D.A.,  
MOSHNIKOVA A.N., BLINOVA T.V.

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

**Abstract.** Currently, an active search for minimally invasive laboratory markers available for use in routine clinical practice, which have high sensitivity and specificity and are of diagnostic value in bronchoobstructive diseases is carrying out.



**The aim** of the research is to study periostin as an allergic inflammation marker and indicator of the severity of obstructive disorders and their reversibility in patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their combination (ACO, from English «asthma-COPD overlap»).

**Material and methods.** The study involved 87 patients who underwent periostin determination by EIA methodic, spirometry, including a bronchodilator test. Statistical processing was carried out by nonparametric methods due to the absence of normal distribution of periostin.

**Results.** The level of periostin in patients with bronchial asthma was higher than in COPD and ACO patients. Among patients with asthma, its higher values were fixed in case of allergic and mixed variant comparatively with the infectious-dependent one. Patients with bronchial asthma and COPD with a burdened allergic anamnesis had an increased periostin comparatively to similar patients without sensitization. Periostin was higher in patients with bronchial asthma exacerbation than in patients in remission. A positive correlation was demonstrated between periostin and an increase in FEV<sub>1</sub> after bronchodilator test, and a negative correlation – with Gensler index before the test.

**Conclusion.** The value of periostin as a marker of allergic inflammation was shown not only in patients with bronchial asthma, but also in COPD patients. In this regard, it seems promising to use this protein as a predictor of the efficacy of therapy with inhaled GCS in case of COPD. The structural heterogeneity of the periostin molecule requires standardization of the reagents used for its determination and data validation on a large sample size.

**Key words:** periostin, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, allergy, exacerbation, obstructive disorders.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Baranov D.Z., Trofimov V.I., Lapin S.V., Mazing A.V., Kholopova I.V., Kuznetsova D.A., Moshnikova A.N., Blinova T.V. Evaluation of periostin in case of bronchoobstructive diseases. *Therapy*. 2021; 8: 22–29.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.22-29>

## ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и их сочетанием (ACO, от англ. asthma-COPD overlap) требуют значительных экономических затрат, связанных с диагностикой, оценкой контроля и лечением этих заболеваний. В связи с этим ведется активный поиск малоинвазивных, доступных для применения в рутинной клинической практике лабораторных маркеров, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью и представляющих диагностическую ценность при данных бронхообструктивных заболеваниях. Одним из таких показателей, активно изучаемых в последние десятилетия, является периостин: в ряде исследований, в том числе клинических испытаниях препаратов-антагонистов интерлейкина-13 (ИЛ-13) и его рецепторов, он показал свою способность маркировать воспаление, ассоциированное с Т-хелперами II типа (Th2-воспаление), при бронхиальной астме [1]. В настоящее время периостин используется для оценки эффективности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) у пациентов с астмой, определения показаний к назначению биологической терапии [2–3]. Помимо этого, в литературе имеются указания на прогностическое значение периостина при оценке степени ремоделирования бронхов и темпов ежегодного снижения объема форсиро-

ванного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) при бронхиальной астме [4].

Мы провели исследование, в котором приняли участие не только пациенты с бронхиальной астмой, но и другими вышеуказанными бронхообструктивными заболеваниями. **Целью этого исследования** стало изучение периостина в качестве маркера аллергического воспаления и показателя выраженности обструктивных нарушений и их обратимости у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и ACO. Актуальность изучения периостина при бронхообструктивных заболеваниях обусловлена недостаточной степенью освещенности эффективности его использования у пациентов с ХОБЛ и ACO.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли пациенты с бронхообструктивными заболеваниями, госпитализированные во 2-е пульмонологическое отделение НИИ РИАНКИЦ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. К критериям исключения относились интерстициальное заболевание легких, онкологический процесс без установленной ремиссии, тяжелое состояние пациента. Для диагностики бронхиальной астмы и ХОБЛ применялись критерии GINA и GOLD соответственно, для диагностики ACO – испанские критерии 2012 г.



Были исследованы уровни периостина в сыворотке крови у 87 пациентов с использованием набора для количественного определения периостина/OSF-2 фирмы Avicera Biosciences (США). Применялся метод иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с официальной инструкцией производителя. В ходе госпитализации пациентам выполнялись спирометрия и проба с бронхолитиком (MasterScreen, Германия).

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы SAS Enterprise Guide 6.1. В связи с отсутствием нормального распределения показателей уровня периостина данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. В рамках статистического анализа применялись непараметрические методы: критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни, ранговой корреляции Спирмена. При множественных сравнениях использовалась поправка Холма–Бонферрони. Статистически значимыми признавались результаты при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех обследованных пациентов значения периостина варьировали от 300,6 до 50 807,85 нг/мл. Медиана возраста пациентов с бронхиальной астмой составила 49 {30; 65} лет, с ХОБЛ – 64 {59; 70} лет, с АСО – 67 {62; 71} лет. Суммарно было обследовано 42 мужчины и 47 женщин, гендерных различий в уровне периостина не выявлено ( $p=0,86$ ). Больные бронхиальной астмой имели статистически значимые более высокие показатели этого показателя по сравнению с пациентами, страдающими ХОБЛ и АСО (табл. 1).

Сравнение значений периостина у пациентов с различными клиничко-патогенетическими вариантами бронхиальной астмы ожидаемо показало его преобладание при аллергическом и смешанном вариантах заболевания (статистически значимые различия), что следует из данных, приведенных в таблице 2.

Для оценки способности периостина маркировать аллергическое воспаление не только при бронхиальной астме, но и других бронхообструктивных заболеваниях мы исследовали его уровень у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом и без такового. В связи с наличием в группе бронхиальной астмы нескольких пациентов с поражением суставов они были удалены из сравнения для того, чтобы исключить влияние других заболеваний на уровень периостина при астме. У больных с АСО мы не получили статистически значимых различий в уровне периостина в зависимости от наличия в анамнезе сенсibilизации, поэтому не включили эти данные в таблицу. Отягощенный аллергологический анамнез был выявлен у 21 пациента из 30 с бронхиальной астмой и у 10 из 23 с ХОБЛ. Данные для этих групп участников исследования представлены в таблице 3. Пациенты с бронхиальной астмой и ХОБЛ, сенсibilизированные к различным антигенам, отличались достоверно более высоким уровнем периостина по сравнению с пациентами без аллергии в анамнезе.

Для оценки активности аллергического воспаления при бронхиальной астме в фазах обострения и ремиссии было проведено сравнение периостина. Статистически значимое повышение этого маркера отмечено при обострении заболевания (табл. 4).

Таблица 1. Значения периостина у пациентов с различными заболеваниями

| Показатель                 | Диагноз (группа исследования) |                 |                | Статистическая значимость                                       |
|----------------------------|-------------------------------|-----------------|----------------|---|
|                            | Бронхиальная астма (1)        | ХОБЛ (2)        | АСО (3)        |   |
| Количество пациентов, чел. | 30                            | 23              | 34             | –   |
| Периостин, нг/мл           | 933 [496; 8237]               | 595 [407; 1183] | 577 [407; 973] | $p=0,02$<br>$p_{1-2}=0,04$<br>$p_{1-3}=0,02$<br>$p_{2-3}$ – н/д |

**Примечание:** ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АСО – сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких (asthma-COPD overlap); н/д – недостоверные различия.

Таблица 2. Значения периостина в зависимости от клиничко-патогенетического варианта бронхиальной астмы

| Показатель                 | Вариант астмы      |                           |                    | Статистическая значимость  |
|----------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|--|
|                            | Аллергический (1)  | Инфекционно-зависимый (2) | Смешанный (3)      |  |
| Количество пациентов, чел. | 14                 | 6                         | 10                 | –  |
| Периостин, нг/мл           | 4571 [630; 29 860] | 425 [407; 586]            | 2195 [532; 13 796] | $p=0,02$<br>$p_{1-2}=0,03$<br>$p_{1-3}=0,60$ – н/д<br>$p_{2-3}=0,03$ |

**Примечание:** н/д – недостоверные различия.



Выполненный корреляционный анализ позволил выявить достоверные взаимосвязи периостина с рядом патологических процессов/параметров, наибольшее клиническое значение из которых имели представленные на рисунке.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Периостин – белок внеклеточного матрикса, относящийся к группе фасциклинов и представленный в различных органах: костях, хрящах, коже, легких, щитовидной железе, мочевом пузыре [5–7]. Первоначально он был описан в 1993 г., когда был выделен из ткани периодонтальной связки у мышей. В кости периостин преимущественно вырабатывается остеобластами. Этому факту белок обязан своим исходным названием – «остеобласт-специфический фактор-2». Дальнейшее изучение периостина позволило обнаружить его в тканях

многих опухолей, мышечной ткани сердца при инфаркте миокарда, клапанах сердца, легких, в тканях плода [5, 8–9].

В дыхательной системе клетками-продуцентами периостина выступают эпителиальные клетки бронхов, фибробласты, тучные клетки, эндотелиоциты. Основная функция этого белка – сигнальное взаимодействие с различными клетками соединительной ткани. Важной особенностью периостина как сигнальной молекулы для понимания его роли в развитии фиброзирования дыхательных путей является способность активировать эпителиально-мезенхимальную трансформацию клеток [4, 10]. Также считается, что периостин может выступать в качестве структурного белка, соединяясь с фибронектином, тенасцином С, коллагенами I, III, V типа в экстрацеллюлярном матриксе и участвуя в его формировании. Зачастую наибольшая концентрация периостина отмечается в участках, подвергающихся значительной механической нагрузке, таких как клапаны сердца и миокард, сухожилия. Основными индукторами экспрессии и секреции периостина служат паратгормон, ИЛ-4, ИЛ-13, трансформирующий фактор роста  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), ангиотензин II [4, 11–16].

В пульмонологии индуцированное периостином неадекватное разрастание фиброзной ткани встречается при бронхиальной астме и интерстициальных заболеваниях легких. В первом случае это приводит к ремоделированию бронхов, во втором – к прогрессированию интерстициального процесса [17–18].

При Th2-воспалении основными стимуляторами синтеза периостина являются ИЛ-4 и ИЛ-13. Под их воздействием эпителиальные клетки и фибробласты выделяют периостин. Последний связывается с интегриновыми рецепторами на поверхности клеток-мишеней (фибробластов, эндотелиоцитов) и запускает их активацию через ядерный фактор NF- $\kappa$ B. Считается, что периостин может стимулировать выделение респираторным эпителием тимического стромального лимфо-



Таблица 3. Значения периостина (нг/мл) у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия в анамнезе аллергии

| Диагноз            | Аллергия         |                | Статистическая значимость |
|--------------------|------------------|----------------|---------------------------|
|                    | Да               | Нет            |                           |
| Бронхиальная астма | 1119 [532; 8078] | 425 [407; 586] | p=0,01                    |
| ХОБЛ               | 929 [595; 2950]  | 425 [398; 711] | p=0,04                    |

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 4. Значения периостина у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от фазы заболевания

| Диагноз                    | Фаза заболевания      |                 | Статистическая значимость |
|----------------------------|-----------------------|-----------------|---------------------------|
|                            | Обострение            | Ремиссия        |                           |
| Количество пациентов, чел. | 8                     |                 | –                         |
| Бронхиальная астма         | 21 828 [6589; 49 239] | 608 [470; 4028] | p=0,01                    |



позтина (TSLP), который выступает известным активатором Th2-воспаления [19]. Попадая в кровоток, периостин способствует миграции в дыхательные пути эозинофилов, их адгезии к слизистой бронхов и усилению эозинофильного воспаления. Он стимулирует эозинофильное воспаление при аллергической бронхиальной астме, атопическом дерматите, риносинусите и конъюнктивите, эозинофильном эзофагите. Вклад периостина в патогенез бронхообструктивного синдрома может не ограничиваться поддержанием эозинофильного воспаления и ремоделированием бронхов, но также осуществляться за счет стимуляции секреции слизи бокаловидными клетками [4, 20].

В нашем исследовании уровень периостина был повышен у пациентов с бронхиальной астмой по сравнению с двумя другими группами, что указывает на более высокую активность у этих пациентов эозинофильного воспаления. Цитокиновый профиль при таком воспалении представлен превалированием ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-13 [21]; из них два последних усиливают выделение периостина. ИЛ-5 и периостин способствуют персистенции эозинофильного воспаления при бронхиальной астме. Наши результаты подтверждают данные Nejman-Gryz P. et al. [19] о повышении уровня периостина у пациентов с бронхиальной астмой по сравнению с ХОБЛ с той лишь разницей, что в польском исследовании данное различие наблюдалось для периостина индуцированной мокроты, но не для периостина сыворотки крови.

Результаты нашего исследования, свидетельствующие о более высоком уровне периостина при аллергическом (и смешанном, в котором также присутствуют пациенты с аллергией) фенотипе бронхиальной астмы, согласуются с литературными данными о маркировании периостином Th-2 воспаления [22]. Пациенты с астмой, сенситизированные к различным антигенам, в нашем исследовании имели более высокие показатели периостина по сравнению с пациентами без сенситизации. Особый интерес представляют полученные данные о том, что у больных ХОБЛ с отягощенным аллергологическим анамнезом также наблюдалось повышение концентрации периостина относительно пациентов с ХОБЛ без аллергии. Следует отметить, что, несмотря на наличие у пациентов с ХОБЛ аллергии в анамнезе, они не удовлетворяли испанским критериям АОС, поэтому их нельзя было отнести к категории сочетания «астма–ХОБЛ». Наличие у ряда больных ХОБЛ активного эозинофильного воспаления, сопровождающегося более высоким уровнем периостина, позволяет рассматривать их в качестве целевой группы для назначения терапии ИГКС. Это, в свою очередь, наводит на мысль о возможности использования периостина как маркера эозинофильного воспаления и предиктора ответа на тера-

пию ИГКС у пациентов не только с бронхиальной астмой, но и ХОБЛ.

В своем исследовании мы подтвердили значимость периостина в качестве маркера обострения бронхиальной астмы. Нами отмечено его повышение в фазу обострения при астме, а в исследованиях Scichilone N. et al. [23], а также С.С. Масальского с соавт. [24] более высокий уровень периостина регистрировался у пациентов с большей частотой обострений в течение года. В самом деле обострение бронхиальной астмы характеризуется усилением активности воспаления (чаще всего эозинофильного), маркером которого служит периостин. Нарастание респираторных симптомов, усиление воспаления в бронхах характеризует не только обострение бронхиальной астмы, но и потерю контроля над заболеванием. В исследовании Mansur A.H. et al. [17] периостин показал свою значимость в роли маркера контроля бронхиальной астмы.

Полученная нами положительная корреляция периостина с приростом ОФВ<sub>1</sub> после пробы с бронхолитиком у больных бронхиальной астмой подтверждает его участие в эозинофильном воспалении дыхательных путей и гиперреактивности бронхов. Все это хорошо поддается терапии ИГКС и бронхолитиками. Из этого следует, что чем больше степень активности воспаления (т.е. чем выше уровень периостина), тем больший эффект мы получаем от терапии, т.е. большую обратимость бронхиальной обструкции. Влияние периостина на бронхоспазм может складываться из усиления эозинофильной инфильтрации дыхательных путей, а также продукции слизи бокаловидными клетками. Между тем периостин влияет и на необратимый компонент нарушений бронхиальной проходимости посредством индукции субэпителиального фиброза. Известно, что периостин коррелирует с толщиной базальной мембраны бронхов – индикатором ремоделирования дыхательных путей [25]. В нашем исследовании, так же как и по данным Mansur A.H. et al. [17], выявленная при астме отрицательная корреляция периостина с индексом Генслера может указывать на суммарное влияние изучаемого белка на бронхоконстрикцию – как на ее обратимый компонент, так и на ремоделирование бронхов. Значимость периостина как индикатора обструктивных нарушений также подчеркивается результатами исследования Cianchetti S. et al. [26] Считается, что высокий уровень периостина является предиктором ежегодного снижения ОФВ<sub>1</sub> более чем на 30 мл [4].

Вместе с тем следует отметить и ряд сложностей, связанных с оценкой уровня периостина. Выполненный анализ литературы показал чрезвычайную гетерогенность результатов определения этого белка [1–2, 5–7, 10–11, 13–16, 19–20, 22–29], полученных у сопоставимых категорий людей, по данным разных авторов. Это объясняется наличием



8 изоформ периостина, существованием данного белка в моно-, ди- и олигомерной форме и тропностью антипериостинных антител к различным доменам молекулы. При этом принципиальным представляется именно анализ различий в уровне периостина между разными группами в одном и том же исследовании, а также установление корреляционных связей, т.е. способов интерпретации данных, не ограниченных абсолютными показателями определяемого белка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты показали, что периостин является перспективной диагностической молекулой при бронхиальной астме, поскольку именно при этом заболевании отмечаются его более высокие уровни в сравнении с ХОБЛ и АСО. Аллергическая бронхиальная астма сопровождается повышением цитокинов, характерных для Th-2 воспаления, — ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Под действием ИЛ-4 и ИЛ-13 периостин выделяется клетками эпителия [30]; в нашем исследовании этот белок подтвердил способность маркировать аллергический фенотип

астмы, при котором он выступает как хемоаттрактант и стимулятор эозинофильного воспаления дыхательных путей, потенцируя действие ИЛ-5. Более того, по нашим данным, у ряда пациентов с ХОБЛ также наблюдается аллергическое воспаление, при этом уровни периостина у них повышены. С учетом того что пациенты с аллергическим воспалением при ХОБЛ могут иметь лучшие результаты при терапии ИГКС, периостин представляется привлекательным для дальнейших исследований предиктором к назначению терапии топическими стероидами больным ХОБЛ. Усиление активности воспаления при обострении бронхиальной астмы сопровождалось закономерной реакцией со стороны периостина. Наконец, в нашем исследовании этот маркер продемонстрировал свою значимость в качестве показателя выраженности обструктивных нарушений при бронхиальной астме.

Таким образом, уровень периостина имеет серьезное диагностическое значение для пациентов с бронхообструктивными заболеваниями и может служить предиктором к назначению ИГКС-терапии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sunadome H., Matsumoto H., Tohda Y. et al. Assessment of serum periostin level as a predictor of requirement for intensive treatment for type-2 inflammation in asthmatics in future: A follow-up study of the KihAC cohort. *Allergol Int.* 2021; 70(2): 252–54. doi: 10.1016/j.alit.2020.10.006.
2. Buhl R., Korn S., Menzies-Gow A. et al. Prospective, single-arm, longitudinal study of biomarkers in real-world patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(8): 2630–39. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.038.
3. Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н. Биомаркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме. *Доктор.Ру.* 2020; 11: 27–31. [Potapova N.L., Gaimolenko I.N. Biomarkers of respiratory tract remodelling in bronchial asthma. *Doctor.Ru.* 2020; 11: 27–31 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-11-27-31>.
4. Шахова Н.В. Периостин – биомаркер бронхиальной астмы. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 5: 339–345. [Shakhova N.V. Periostin as a biomarker of bronchial asthma. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Issues of Modern Pediatrics.* 2019; 5: 339–345 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15690/vsp.v18i5.2056>.
5. Jeanblanc N.M., Hemken P.M., Datwyler M.J. et al. Development of a new ARCHITECT automated periostin immunoassay. *Clinica Chimica Acta.* 2017; 464: 228–35. doi: 10.1016/j.cca.2016.10.020.
6. Cai L., Brophy R.H., Tycksen E.D. Distinct expression pattern of periostin splice variants in chondrocytes and ligament progenitor cells. *FASEB J.* 2019; 33(7): 8386–405. doi: 10.1096/fj.201802281R.
7. Gadermaier E., Tesarz M., Suci A.A.-M. et al. Characterization of a sandwich ELISA for the quantification of all human periostin isoforms. *J Clin Lab Anal.* 2018; 32(2): e22252. doi: 10.1002/jcla.22252.
8. Соболюк Н.В., Гапоненко В.П., Бочанцев С.В. с соавт. Потенциальная роль сывороточного периостина в ранней диагностике бронхиальной астмы у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2016; 5: 452–456. [Sobolyuk N.V., Gaponenko V.P., Bochantsev S.V. et al. Potential role of serum periostin in the early detection of bronchial asthma in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Issues of Modern Pediatrics.* 2016; 5: 452–456 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15690/vsp.v15i5.1619>.
9. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П. с соавт. Обзор роли периостина – нового биологического маркера при бронхиальной астме. *Российский аллергологический журнал.* 2014; 6: 5–8. [Masalskiy S.S., Kalmikova A.S., Ukhanova O.P. et al. Review of the role of periostin as a novel biomarker of bronchial asthma. *Rossiyskiy allergicheskiy zhurnal = Russian Allergic Journal.* 2014; 6: 5–8 [In Russ.]].
10. Balbi C., Milano G., Fertig T.E. et al. An exosomal-carried short periostin isoform induces cardiomyocyte proliferation. *Theranostics.* 2021; 11(12): 5634–49. doi: 10.7150/thno.57243.
11. Gineyts E., Bonnet N., Bertholon C. et al. The C-terminal intact forms of periostin (iPTN) are surrogate markers for osteolytic lesions in experimental breast cancer bone metastasis. *Calcif Tissue Int.* 2018; 103(5): 567–80. doi: 10.1007/s00223-018-0444-y.
12. Свистушкин В.М., Чичкова Н.В., Пшонкина Д.М. Периостин – новый биологический маркер эозинофильного воспаления у больных полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017; 3: 232–239. [Svistushkin V.M., Chichkova N.V., Pshonkina D.M. Periostin New biological of eosinophilic inflammation in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and bronchial asthma. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik = Tavricheskiy Medical and Biological Bulletin.* 2017; 3: 232–239 [In Russ.]].
13. Bai Y., Nakamura M., Zhou G. et al. Novel isoforms of periostin expressed in the human thyroid. *Jpn Clin Med.* 2010; 1: 13–20. doi: 10.4137/JCM.S5899.



14. Terpos E., Christoulas D., Kastritis E. et al. High levels of periostin correlate with increased fracture rate, diffuse MRI pattern, abnormal bone remodeling and advanced disease stage in patients with newly diagnosed symptomatic multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2016; 6(10): e482. doi: 10.1038/bcj.2016.90.
15. Kersch-Schindl K., Ebenbichler G., Foeger-Samwald U. et al. Rheumatoid arthritis in remission: Decreased myostatin and increased serum levels of periostin. *Wien Klin Wochenschr.* 2019; 131(1-2): 1-7. doi: 10.1007/s00508-018-1386-0.
16. Reindel R., Kim K.-Y.A., Baker S.C. et al. Periostin is upregulated in coronary arteriopathy in kawasaki disease and is a potential diagnostic biomarker. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(6): 659-61. doi:10.1097/INF.000000000000233.
17. Mansur A.H., Srivastava S., Sahal A. Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function. *Respir Med.* 2018; 143: 31-38. doi.org/10.1016/j.rmed.2018.08.005.
18. Ohta S., Okamoto M., Fujimoto K. et al. The usefulness of monomeric periostin as a biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS ONE.* 2017; 12(3): e0174547. doi: 10.1371/journal.pone.0174547.
19. Nejman-Gryz P., Gorska K., Paplinska-Goryca M. et al. Periostin and thymic stromal lymphopoietin – potential crosstalk in obstructive airway diseases. *J Clin Med.* 2020; 9(11): 3667. doi:10.3390/jcm9113667.
20. Ono J., Takai M., Kamei A. et al. Periostin forms a functional complex with IgA in human serum. *Allergol Int.* 2020; 69(1): 111-20. doi: 10.1016/j.alit.2019.05.014.
21. Thomson N.C., Chaudhuri R., Spears M. et al. Serum periostin in smokers and never smokers with asthma. *Respir Med.* 2015; 109(6): 708-15. doi: 10.1016/j.rmed.2015.03.009.
22. Bazan-Socha S., Mastalerz L., Cybulska A. et al. Prothrombotic state in asthma is related to increased levels of inflammatory cytokines, IL-6 and TNF $\alpha$ , in peripheral blood. *Inflammation.* 2017; 40(4): 1225-35. doi: 10.1007/s10753-017-0565-x.
23. Scichilone N., Crimi C., Benfante A. et al. Higher serum levels of periostin and the risk of exacerbations in moderate asthmatics. *Asthma Res Pract.* 2016; 2: 1. doi: 10.1186/s40733-015-0019-x.
24. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П. с соавт. Использование сывороточного периостина в качестве маркера обострений астмы у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2018; 4: 37-48. [Masalskiy S.S., Kalmykova A.S., Ukhanova O.P. et al. Use serum periostin as marker of worsening pediatric allergic asthma. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergy and Immunology in Pediatrics.* 2018; 4: 37-48 [In Russ.]].
25. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П. Роль периостина в фенотипировании аллергической бронхиальной астмы у детей. *Российский аллергический журнал.* 2017; 1: 88-90. [Masalskiy S.S., Kalmykova A.S., Ukhanova O.P. The role periostin in phenotyping of allergic bronchial asthma in children. *Rossiyskiy allergicheskiy zhurnal = Russian Allergic Journal.* 2017; 1: 88-90 [In Russ.]].
26. Cianchetti S., Cardini C., Puxeddu I. et al. Distinct profile of inflammatory and remodelling biomarkers in sputum of severe asthmatic patients with or without persistent airway obstruction. *World Allergy Organ J.* 2019; 12(11): 100078. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100078.
27. Wang J., Li M.-J., Chang C. Quantitative computed tomography measurement of cross-sectional area of small pulmonary vessels in asthmatic patients. *Chin Med J [Engl].* 2019; 132(16): 1903-08. doi: 10.1097/CM9.0000000000000367.
28. Pavlidis S., Takahashi K., Kwong F.N.K. et al. «T2-high» in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J.* 2019; 53(1): 1800938. doi: doi.org/10.1183/13993003.00938-2018.
29. Mena H.M., Abejon D.P.V., Vidigal R.F.F. et al. Role of periostin in uncontrolled asthma in children (DADO study). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017; 27(5): 291-98. doi: 10.18176/jiaci.0144.
30. Ненасьева Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы. *Практическая пульмонология.* 2017; 4: 3-9. [Nienasheva N.M. Significance of biomarkers to diagnose and cure bronchial asthma. *Prakticheskaya pul' monologiya = Practical Pulmonology.* 2017; 4: 3-9 [In Russ.]].

Поступила/Received: 02.10.2021

Принята в печать/Accepted: 18.10.2021

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Дмитрий Зафарович Баранов**, аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, к. 10. Тел.: 8 (981) 984-81-26. E-mail: baranovdz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2551-1160

**Василий Иванович Трофимов**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, к. 10. E-mail: trofvi@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6430-6960

**Сергей Владимирович Лапин**, к.м.н., зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, к. 28. E-mail: svlapin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4998-3699

**Александра Васильевна Мазинг**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики Научно-методического центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, к. 28. E-mail: alex\_mazing@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3055-6507

**Ирина Валерьевна Холопова**, врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Научно-методического центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, к. 28. E-mail: irinakhloпова@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9520-453X

**Дарья Александровна Кузнецова**, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Научно-методического центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, к. 28. E-mail: lariwar@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5318-354X



**Анна Николаевна Мошникова**, врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории Научно-методического центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, к. 28. E-mail: moshnikova-anna@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4604-0660

**Татьяна Владимировна Блинова**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, к. 28. E-mail: tvblinova@list.ru. ORCID: 0000-0003-4896-3319

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Dmitry Z. Baranov**, postgraduate student of the Department of hospital therapy, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6-8 L. Tolstogo Str. Tel.: +7 (981) 984-81-26. E-mail: baranovdz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2551-1160

**Vasily I. Trofimov**, MD, professor, head of the Department of hospital therapy, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6-8 L. Tolstogo Str. E-mail: trofvi@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6430-6960

**Sergey V. Lapin**, PhD, head of the laboratory of diagnostics of autoimmune diseases of the Scientific and methodological center of molecular medicine, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6-8 L. Tolstogo Str. E-mail: svlapin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4998-3699

**Alexandra V. Mazing**, PhD, leading researcher of the laboratory of molecular diagnostics, Scientific and methodological center of molecular medicine, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6-8 L. Tolstogo Str. E-mail: alex\_mazing@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3055-6507

**Irina V. Kholopova**, doctor of clinical laboratory diagnostics of clinical diagnostic laboratory, Scientific and methodological center for molecular medicine, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6-8 L. Tolstogo Str. E-mail: irinakholopova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9520-453X

**Darya A. Kuznetsova**, PhD, doctor of clinical laboratory diagnostics of clinical diagnostic laboratory, Scientific and methodological center for molecular medicine, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6-8 L. Tolstogo Str. E-mail: lariwar@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5318-354X

**Anna N. Moshnikova**, doctor of clinical laboratory diagnostics of clinical diagnostic laboratory, Scientific and methodological center for molecular medicine, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6-8 L. Tolstogo Str. E-mail: moshnikova-anna@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4604-0660

**Tatiana V. Blinova**, PhD, senior researcher of laboratory for autoimmune diseases diagnostics, Scientific and methodological center of molecular medicine, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, St. Petersburg, Saint Petersburg, 6-8 L. Tolstogo Str. E-mail: tvblinova@list.ru. ORCID: 0000-0003-4896-3319



Ф.Л.Н. Сорокина, А.С. Павлова, В.Н. Минеев, В.И. Трофимов, 2021

## ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

Л.Н. СОРОКИНА, А.С. ПАВЛОВА, В.Н. МИНЕЕВ, В.И. ТРОФИМОВ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»  
Минздрава России

**Аннотация.** Известно, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа являются коморбидными заболеваниями, объединенными общими патогенетическими путями.

**Цель** – установить особенности течения ХОБЛ в сочетании с СД 2-го типа по данным клинического и лабораторно-инструментального обследований.

**Материал и методы.** Обследованы 42 пациента с ХОБЛ, 25 пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа, 17 пациентов с СД 2-го типа. Всем участникам проводилось клинико-лабораторное обследование (клинический и биохимический анализы крови), эхокардиография, спирометрия с бронходилатационным тестом.

**Результаты.** Группа пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа характеризовалась более высокими значениями индекса массы тела, что обусловлено вкладом метаболического синдрома в этот показатель. Такие характеристики, как стадия, клиническая группа и фаза ХОБЛ в группах с СД 2-го типа и без него статистически значимо не различались. Степень дыхательной недостаточности была значимо выше в группе с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа. Кроме того, наличие и тяжесть сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы, а также наличие ассоциированных клинических состояний были значимо выше в коморбидной группе ХОБЛ + СД 2-го типа. Распространенность и степень легочной гипертензии в группах с ХОБЛ не различались. Результаты лабораторных исследований в целом характерны для исследуемых нозологий.

**Заключение.** Таким образом, подтверждается тот факт, что течение ХОБЛ усугубляется при наличии коморбидных состояний, в частности СД 2-го типа. Это необходимо учитывать при ведении пациентов с коморбидной патологией, а также при разработке подходов к своевременной диагностике и лечению данных состояний.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 2-го типа, коморбидные состояния.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Л.Н. Сорокина, А.С. Павлова, В.Н. Минеев, В.И. Трофимов. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа: особенности клинической картины. Терапия. 2021; 8: 30–37.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.30-37>

## CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: FEATURES OF THE CLINICAL PICTURE

SOROKINA L.N., PAVLOVA A.S., MINEEV V.N., TROFIMOV V.I.

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

**Abstract.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and type 2 diabetes mellitus (DM2) are known to be comorbid diseases united by common pathogenetic pathways, among which systemic inflammation plays an important role.



**The aim** is to establish the features of the course of COPD in combination with type 2 diabetes according to the data of clinical and laboratory-instrumental examinations.

**Material and methods.** We examined 42 patients with COPD, 25 patients with a combination of COPD and DM2, 17 patients with DM2. All patients underwent a clinical and laboratory examination (Complete blood count and biochemical analysis), echocardiography, spirometry with a bronchodilator test.

**Results.** The group of patients with a combination of COPD and DM2 was characterized by high values of the body mass index, which is due to the contribution of the metabolic syndrome in this group. Such characteristics as the stage, clinical group, and phase of COPD in the groups with and without co-existing DM2 did not differ statistically significantly. The degree of respiratory failure was significantly higher in the group with a combination of COPD and DM2. In addition, the presence and severity of comorbidity of the cardiovascular system and the presence of cerebrovascular disease were significantly higher in the COPD group with co-existing DM2. The prevalence and degree of pulmonary hypertension in the groups with COPD did not differ. The results of laboratory tests, in general, are typical for these diseases.

**Conclusion.** Thus, it is confirmed that the course of COPD is worsened in the presence of comorbid conditions, in particular DM2, which should be taken into account in the management of patients with comorbid pathology, as well as in the development of approaches to the early diagnosis and treatment of these conditions.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, comorbid diseases.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Sorokina L.N., Pavlova A.S., Mineev V.N., Trofimov V.I. Chronic obstructive pulmonary disease in combination with type 2 diabetes mellitus: features of the clinical picture. *Therapy*. 2021; 8: 30–37.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.30-37>

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема коморбидной патологии в настоящее время приобретает все большее значение. Отчасти это объясняется возрастающей долей пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих хроническими заболеваниями. Почти у половины лиц старше 65 лет имеется по меньшей мере три хронических заболевания, и каждый пятый имеет пять и более болезней [1].

Известно, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа являются коморбидными состояниями. На сегодняшний день накоплено достаточно данных, свидетельствующих о наличии патогенетической связи между этими заболеваниями. Согласно результатам систематического обзора литературы, взаимодействие между СД 2-го типа и ХОБЛ довольно сложное: так, диабет ухудшает течение и прогноз ХОБЛ, в свою очередь, ХОБЛ рассматривается как фактор риска развития СД 2-го типа [2, 3].

Распространенность СД 2-го типа у пациентов с ХОБЛ варьируется, по данным разных исследований, от 10,3 до 18,7% [3]. Приблизительно 10% пациентов с СД также страдают ХОБЛ [2]. Наиболее часто в качестве общих механизмов развития этих заболеваний рассматриваются генетическая предрасположенность, системное воспаление, оксидативный стресс, сидячий образ жизни и сниженная физическая активность, прием некоторых препаратов (например, глюкокортикостероидов), гипоксемия, низкая масса тела при рождении [4].

**Цель исследования** — установить особенности течения ХОБЛ в сочетании с СД 2-го типа по данным клинического и лабораторно-инструментального обследований.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 84 участника, разделенные на следующие группы: пациенты с ХОБЛ — 42, с СД 2-го типа — 17, с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа — 25 человек. Все пациенты проходили обследование в клинике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Критериями включения в исследование были подписанное информированное добровольное согласие, одобренное локальным этическим комитетом; возраст от 18 до 75 лет; диагнозы ХОБЛ, СД 2-го типа, установленные в соответствии с клиническими рекомендациями [5, 6].

К критериям исключения относились сопутствующее заболевание органов дыхания (бронхиальная астма, пневмония, пневмоторакс, идиопатический легочный фиброз и др.), в том числе наличие острой респираторной инфекции; наличие или планирование беременности, необходимость лактации; значимая декомпенсированная сопутствующая патология, онкологические и иммуновоспалительные заболевания.

Всем участникам проводилось стандартное комплексное клинико-лабораторное обследование. Клинический анализ крови выполнялся на гема-



тологической анализаторе. Исследование уровня гликемии осуществлялось путем оценки уровня глюкозы крови гексокиназным методом, уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) – методом иммуноингибирования. Для стадирования ХОБЛ выполняли спирометрическое исследование с бронходилатационным тестом в соответствии с критериями Американского торакального общества (ATS) / Европейского респираторного общества (ERS) от 2005 г. [7] на аппарате MasterScreen SN5112116 производства компании CareFusion 234 GmbH. Для выявления легочной гипертензии и хронического легочного сердца проводилась эхокардиография с цветным картированием и доплерографией на аппарате Vivid 7 Pro (GE Healthcare, США).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета прикладного статистического анализа SPSS для Windows (версия 26.0). Проверка наличия нормального распределения делалась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. В случае, когда распределение нельзя считать нормальным, использовалась непараметрическая статистика – медиана (Q0,25–Q0,75). При нормальном распределении применялась параметрическая статистика:  $M \pm \sigma$ . Для оценки взаимной независимости неметрических переменных использовался критерий хи-квадрат по Пирсону, для корреляционного анализа – коэффициент Спирмена. Непараметрическое сравнение двух независимых выборок осуществлялось посредством U-критерия Вилкоксона – Манна–Уитни, трех – критерия Краскела–Уоллиса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики групп исследования представлены в *таблице 1*. Из нее видно, что группы ХОБЛ и ХОБЛ + СД 2-го типа состояли преимущественно из мужчин, а группа СД 2-го типа – из женщин ( $p < 0,05$ ). Распределение по возрасту во всех группах было одинаковым ( $p > 0,05$ ). Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с ХОБЛ был значимо ниже, чем в остальных группах ( $p < 0,05$ ), что, вероятно, объясняется большим вкладом метаболического синдрома в этот показатель у пациентов с СД 2-го типа.

Отягощенный респираторный анамнез (частые бронхиты, перенесенные пневмонии) отмечался среди пациентов с ХОБЛ – у 20 (47,6%) человек. В группе с сопутствующим СД 2-го типа аналогичный показатель составлял 17 (68,0%), в группе СД 2-го типа – 6 (35,3%) человек. Эти различия были близки к статистически значимым:  $p=0,83$  для групп ХОБЛ и ХОБЛ + СД 2-го типа и  $p=0,057$  для групп СД 2-го типа и ХОБЛ + СД 2-го типа. Отягощенный аллергологический анамнез был выявлен у 4 (9,5%) пациентов с ХОБЛ, у 8 (32,0%) – с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа, у 6 (35,3%) – с СД 2-го типа (различия между группами  $p < 0,05$ ).

Указания на наличие профессиональных вредностей в анамнезе встречались у 21 (50,0%) пациента с ХОБЛ, у 13 (52,0%) – с ХОБЛ + СД 2-го типа, у 6 (35,3%) – с СД 2-го типа. Однако данные различия не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

Среди обследованных наличие факта курения в анамнезе было зарегистрировано у 38 (90,5%) пациентов с ХОБЛ, у 19 (76,0%) – с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа, у 6 (35,3%) – с СД 2-го типа ( $p < 0,05$ ). Индекс курильщика в группе СД 2-го типа отличался от такого в остальных группах: ХОБЛ – 43,00 (20,00; 65,25) пачка/лет; ХОБЛ + СД 2-го типа – 39,5 (8,25; 49,25) пачка/лет; СД 2-го типа – 0,00 (0,00; 15,37) пачка/лет.

Результаты проведенной нами оценки клинического течения ХОБЛ в группах представлены в *таблице 2*. Такие характеристики, как стадия, клиническая группа и фаза ХОБЛ в группах с и без сопутствующего СД 2-го типа, статистически значимо не различались. Однако следует отметить, что степень дыхательной недостаточности у пациентов с сопутствующим СД 2-го типа была выше ( $p < 0,05$ ).

Легочная гипертензия среди пациентов с ХОБЛ была выявлена в 19 случаях (45,2%), ХОБЛ + СД 2-го типа – в 12 (48,0%), СД 2-го типа – в 5 (29,4%). Таким образом, распространенность этого заболевания среди пациентов с ХОБЛ не различалась в зависимости от наличия СД 2-го типа ( $p > 0,05$ ), но в то же время реже встречалась у пациентов без ХОБЛ ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в группе с сочетанием СД 2-го типа и ХОБЛ достоверно чаще отмечалось наличие хронического легочного сердца – у 14 (56,0%)

Таблица 1. Характеристики групп исследования

| Параметры                            | Группы исследования |                     |              |            |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------|------------|
|                                      | ХОБЛ                | ХОБЛ + СД 2-го типа | СД 2-го типа |            |
| Пол, кол-во человек                  | Мужской             | 31 (73,8%)          | 19 (76,0%)   | 7 (41,2%)  |
|                                      | Женский             | 11 (26,2%)          | 6 (24,0%)    | 10 (58,8%) |
| Возраст, лет                         | 65,76±5,87          | 64,84±9,93          | 67,18±7,43   |            |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | 25,99±4,63          | 35,38±7,60          | 32,58±5,33   |            |

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет.



пациентов против 4 (23,5%) в группе СД 2-го типа ( $p < 0,001$ ). Различий между группами в плане распределения по степеням легочной гипертензии не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Так, легочная гипертензия 1-й степени встречалась в 75–80% случаев, 2-й степени – в 10–20%, 3-й степени – до 12,5% среди пациентов во всех группах исследования.

Наличие сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы достоверно положительно коррелировало с наличием СД 2-го типа у пациентов с ХОБЛ ( $p < 0,05$ ); при этом тяжесть и наличие в анамнезе ассоциированных клинических состо-

яний (таких как инфаркт миокарда и инсульт) встречались достоверно чаще в группе с сочетанием СД 2-го типа и ХОБЛ ( $p < 0,05$ ). Данные представлены в *таблицах 3, 4*.

Хроническая болезнь почек (ХБП) была зарегистрирована в группе пациентов с ХОБЛ у 7 (16,67%) человек, в группе с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа – у 10 (40,00%), в группе СД 2-го типа также у 10 (58,82%) человек. Различия в группах были статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Однако при анализе по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ) значимых различий между

Таблица 2. Течение хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него у пациентов, включенных в исследование

| Параметры                                  | Группы исследования   |                     |            |
|--|-----------------------|---------------------|------------|
|  | ХОБЛ                  | ХОБЛ + СД 2-го типа |            |
| Стадия ( $p > 0,05$ )                      | GOLD1                 | 5 (11,9%)           | 4 (16,0%)  |
|  | GOLD2                 | 12 (28,6%)          | 6 (24,0%)  |
|  | GOLD3                 | 18 (42,9%)          | 8 (32,0%)  |
|  | GOLD4                 | 7 (16,7%)           | 7 (28,0%)  |
| Клиническая группа ( $p > 0,05$ )          | B                     | 17 (40,5%)          | 10 (41,7%) |
|  | C                     | 4 (9,5%)            | 0 (0%)     |
|  | D                     | 21 (50,0%)          | 14 (58,3%) |
| Фаза течения ( $p > 0,05$ )                | Ремиссия              | 0 (0%)              | 3 (12,0%)  |
|  | Затихающее обострение | 11 (26,2%)          | 5 (20,0%)  |
|  | Обострение            | 31 (73,8%)          | 17 (68,0%) |
| Дыхательная недостаточность ( $p < 0,05$ ) | Нет                   | 2 (4,8%)            | 2 (8,3%)   |
|  | 1 ст.                 | 16 (38,1%)          | 1 (4,2%)   |
|  | 2 ст.                 | 23 (54,8%)          | 18 (75,0%) |
|  | 3 ст.                 | 1 (2,4%)            | 3 (12,5%)  |

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет.

Таблица 3. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в группах исследования

| Группы исследования | Без ССЗ   | ГБ         | ИБС      | ГБ + ИБС  | ГБ + ХСН  | ИБС + ХСН | ГБ + ИБС + ХСН |
|---------------------|-----------|------------|----------|-----------|-----------|-----------|----------------|
| ХОБЛ                | 5 (11,9%) | 11 (26,2%) | 1 (2,4%) | 4 (9,5%)  | 2 (4,8%)  | 1 (2,4%)  | 18 (42,9%)     |
| ХОБЛ + СД 2-го типа | 1 (4,2%)  | 3 (12,5%)  | 0 (0%)   | 0 (0%)    | 2 (8,3%)  | 0 (0%)    | 18 (75%)       |
| СД 2-го типа        | 0 (0%)    | 3 (20%)    | 0 (0%)   | 2 (13,3%) | 2 (13,3%) | 0 (0%)    | 8 (53,3%)      |

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4. Наличие в анамнезе сердечно-сосудистых катастроф в обследуемых группах

| Группы исследования | Отсутствие ОИМ и ОНМК | ОИМ       | ОНМК      | ОИМ + ОНМК |
|---------------------|-----------------------|-----------|-----------|------------|
| ХОБЛ                | 35 (83,3%)            | 6 (14,3%) | 1 (2,4%)  | 0 (0%)     |
| ХОБЛ + СД 2-го типа | 15 (62,5%)            | 3 (12,5%) | 4 (16,7%) | 2 (8,3%)   |
| СД 2-го типа        | 10 (66,7%)            | 3 (20,0%) | 1 (6,7%)  | 1 (6,7%)   |

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.



группами ХОБЛ и ХОБЛ + СД 2-го типа не было выявлено. Уровень СКФ при изолированном течении СД 2-го типа был значимо ниже по сравнению с другими группами ( $p < 0,05$ ).

При анализе сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, значимых различий между группами выявлено не было.

Результаты лабораторных исследований пациентов приведены в *таблице 5*.

При проведении анализа уровня глюкозы, а также HbA1c у больных ХОБЛ эти показатели были значимо ниже относительно пациентов с ХОБЛ + СД 2-го типа и изолированным СД 2-го типа ( $p < 0,05$ ), тогда как различий между группами с диабетом выявлено не было. Количество эритроцитов, а также соответственно гематокрита было значимо повышено в группе с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа по сравнению с изолированным течением СД 2-го типа ( $p < 0,05$ ), что, вероятно, обусловлено вторичным эритроцитозом при ХОБЛ. Различий в группах пациентов с ХОБЛ выявлено не было. Количество лейкоцитов и нейтрофилов значимо отличалось при изолированном течении СД 2-го типа по сравнению с остальными группами исследования ( $p < 0,05$ ). Количество моноцитов

было значимо ниже в группе пациентов СД 2-го типа относительно группы ХОБЛ + СД 2-го типа. Количество базофилов было статистически значимо выше у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с больными ХОБЛ + СД 2-го типа.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ХОБЛ определяется как заболевание, которое характеризуется персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока вследствие аномалий дыхательных путей и/или альвеол и связано со значительным воздействием патогенных частиц и газов [8]. Основной причиной заболевания в настоящее время считается курение, однако к факторам риска также относятся профессиональные вредности, бронхиальная гиперреактивность, перенесенные тяжелые респираторные инфекции в детском возрасте, дефицит альфа1-антитрипсина [5]. В патогенезе ведущую роль играют воспаление, оксидативный стресс, дисбаланс системы «протеазы–антипротеазы», перибронхиолярный и интерстициальный фиброз [8].

Таблица 5. Результаты лабораторных исследований в исследуемых группах

| Показатели                     | Группы исследования     |                         |                         | Значимость |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
|                                | ХОБЛ                    | ХОБЛ + СД 2-го типа     | СД 2-го типа            |            |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 4,70 (4,42; 5,00)       | 4,80 (4,60; 5,13)       | 4,40 (3,55; 4,90)       | $p < 0,05$ |
| Гемоглобин, г/л                | 142,50 (135,50; 154,75) | 150,00 (136,25; 155,25) | 126,00 (91,50; 151,00)  | $p > 0,05$ |
| Гематокрит, %                  | 42,60 (39,65; 46,15)    | 44,20 (40,48; 46,90)    | 38,50 (29,55; 45,00)    | $p < 0,05$ |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$    | 240,00 (205,75; 269,75) | 237,00 (205,25; 278,50) | 226,00 (202,50; 263,00) | $p > 0,05$ |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$     | 8,40 (6,00; 10,98)      | 9,00 (6,88; 10,58)      | 5,40 (4,30; 8,65)       | $p < 0,05$ |
| Нейтрофилы, $\times 10^9/л$    | 5,23 (3,40; 7,64)       | 5,25 (3,69; 7,19)       | 3,27 (2,50; 4,57)       | $p < 0,05$ |
| Лимфоциты, $\times 10^9/л$     | 1,80 (1,42; 2,20)       | 1,90 (1,50; 2,43)       | 1,80 (1,35; 3,05)       | $p > 0,05$ |
| Моноциты, $\times 10^9/л$      | 0,64 (0,46; 0,85)       | 0,63 (0,53; 0,79)       | 0,35 (0,39; 0,92)       | $p < 0,05$ |
| Базофилы, $\times 10^9/л$      | 0,04 (0,19; 0,06)       | 0,02 (0,01; 0,04)       | 0,03 (0,02; 0,06)       | $p < 0,05$ |
| Эозинофилы, $\times 10^9/л$    | 0,14 (0,00; 0,30)       | 0,04 (0,00; 0,22)       | 0,05 (0,02; 0,09)       | $p > 0,05$ |
| СОЭ, мм/ч                      | 17,45                   | 15,00 (7,00; 25,50)     | 21,00 (9,00; 22,5)      | $p > 0,05$ |
| Глюкоза, ммоль/л               | 6,45 (6,23; 6,65)       | 8,10 (5,86; 9,98)       | 11,02 (6,39; 12,46)     | $p < 0,05$ |
| Гликированный гемоглобин, %    | 5,65 (4,9; 5,87)        | 6,70 (6,10; 7,05)       | 7,50 (6,20; 8,00)       | $p < 0,05$ |
| Общий белок, г/л               | 74,00 (70,00; 80,00)    | 71,00 (69,00; 76,00)    | 70,00 (68,00; 71,50)    | $p > 0,05$ |
| Калий, ммоль/л                 | 4,30 (4,10; 4,50)       | 4,40 (4,20; 5,00)       | 4,30 (4,00; 4,60)       | $p > 0,05$ |
| Натрий, ммоль/л                | 140,00 (139,00; 142,00) | 141,00 (138,00; 142,00) | 140,00 (136,50; 142,00) | $p > 0,05$ |
| Креатинин, ммоль/л             | 0,086 (0,72; 0,10)      | 0,08 (0,07; 0,08)       | 0,08 (0,06; 0,10)       | $p > 0,05$ |

**Примечание:** использовался критерий Краскела–Уоллиса.

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.



Не вызывает сомнений, что коморбидные состояния повышают риск госпитализации и смертности у пациентов с ХОБЛ, особенно при утяжелении степени бронхиальной обструкции. Существует два взгляда на связь ХОБЛ с коморбидными состояниями. Основную роль в обоих случаях отводят системному воспалению. При этом, согласно одной концепции, патология развивается вследствие выхода системного воспаления за пределы легких; согласно второй, у пациентов первично имеется системное воспаление с вовлечением множества органов, приводящее к легочной манифестации ХОБЛ [9].

СД 2-го типа представляет собой нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [6]. В патогенезе этого заболевания одну из ключевых ролей также играет системное воспаление [10].

Обзор роли цитокинов ХОБЛ и СД 2-го типа проводился нами ранее. Так, вероятно, в данном случае имеет место как синергичное, так и, возможно, антагонистическое воздействие [11].

Полученные нами результаты соответствуют имеющимся представлениям о ХОБЛ и СД 2-го типа. Так, нами было показано, что преобладающая доля пациентов с ХОБЛ курит/курила и имеет отягощенный респираторный анамнез. Распределение по возрасту в группах в целом также согласуется с результатами эпидемиологических исследований, однако последние данные демонстрируют практически одинаковую распространенность ХОБЛ у мужчин и женщин, что также отражает изменение паттерна курения [8, 12].

Отсутствие различий по стадиям и клиническим группам среди пациентов с ХОБЛ и повышение степени дыхательной недостаточности в группе с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа также было ранее установлено в одном из исследований [13]. Вероятно, отсутствие различий по стадии и тяжести течения заболевания связано с тем, что за медицинской помощью чаще обращаются пациенты, уже имеющие среднее и тяжелое течение ХОБЛ. Увеличение выраженности дыхательной недостаточности в группе ХОБЛ с сопутствующим СД 2-го типа, возможно, объясняется имеющимися при диабете респираторными нарушениями, связанными с избыточной массой тела, неэнзиматическим гликозилированием тканевых белков, снижением мышечной силы, нарушением функции диафрагмы, микроангиопатией сосудов легких [2, 14]. Даже при изолированном течении СД 2-го типа наблюдается снижение показателей функции внешнего дыхания; также известно о корреляции этих показателей с течением СД 2-го типа и уровнем HbA1c [15].

В нашем исследовании у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа достоверно выше был индекс массы тела, что, по-видимому, обусловлено вкладом метаболического синдрома в этот показатель. Следует отметить, что при ХОБЛ коморбидными состояниями могут выступать как ожирение, так и кахексия, причем оба состояния вызываются цитокиновым дисбалансом [3, 16]. Однако точные причины и механизмы их развития требуют более детального изучения.

Согласно существующим представлениям, прогрессирующий цитокиновый дисбаланс способствует нарастанию метаболических нарушений, и данную взаимосвязь можно охарактеризовать как иммунно-метаболический континуум [17]. Кроме того, имеются многочисленные сведения о существовании при ХОБЛ кардиореспираторного континуума [18].

Распространенность легочной гипертензии и хронического легочного сердца у пациентов с ХОБЛ не различалась, что определяется вкладом в развитие этого состояния основного бронхолегочного заболевания. В то же время в одном из исследований, несмотря на отсутствие выявленных различий по уровню среднего давления в легочной артерии, в группе ХОБЛ + СД 2-го типа, по сравнению с изолированным течением диабета, было обнаружено повышение времени ускорения кровотока и удельного легочного сопротивления [13]. Это свидетельствует в пользу наличия микроциркуляторных нарушений в данной группе больных.

Следует отметить, что в группе ХОБЛ с сопутствующим СД 2-го типа чаще встречались патологии сердечно-сосудистой системы и ассоциированные клинические состояния, что усугубляет течение основного заболевания и увеличивает кардиоваскулярный риск.

Распространенность хронической болезни почек в группах с СД 2-го типа значимо выше, чем при изолированном течении ХОБЛ. Возможно, это связано с развитием диабетической нефропатии, а также поражением почек при артериальной гипертензии, которая также является компонентом метаболического синдрома.

Среди результатов лабораторного обследования обращает на себя внимание повышение уровня эритроцитов, лейкоцитов и моноцитов в группах с ХОБЛ относительно группы с изолированным течением СД 2-го типа. Подобная картина в основном определяется течением ХОБЛ и обусловлена развитием на фоне гипоксемии вторичного эритроцитоза, а также обострением заболевания (поскольку именно обострение заболевания чаще всего становится поводом для обращения за медицинской помощью) и применением системных глюкокортикостероидов (ГКС) при обострении; все это приводит к соответствующим изменениям в лейкоцитарной формуле. Уровни глюкозы и HbA1c в группах с СД 2-го типа были повышены, однако значимо не различались. Уровень глюкозы натощак в группе ХОБЛ также оказался несколько повышен (медиана – 6,45 ммоль/л), что



может быть объяснено обострением заболевания и терапией системными ГКС в период обострения [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнений факт, что течение ХОБЛ усугубляется при наличии коморбидных

состояний, в частности СД 2-го типа, и это впоследствии отражается на прогнозе больных. Данное обстоятельство необходимо учитывать при ведении пациентов с коморбидной патологией, а также при разработке подходов к своевременной диагностике и лечению рассмотренных заболеваний.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2008; 31(1): 204–12. doi: 10.1183/09031936.00114307.
2. Glaser S., Kruger S., Herth F.J.F. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: A systematic review of the literature. *Respiration.* 2015; 89(3): 253–64. doi: 10.1159/000369863.
3. Cavailles A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* 2013; 22(130): 454–75. doi: 10.1183/09059180.00008612.
4. Peng Y., Zhong G., Wang L. et al. Chronic obstructive pulmonary disease, lung function and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMC Pulm Med.* 2020; 20(1): 137. doi: 10.1186/s12890-020-1178-y.
5. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Российское респираторное общество. 2018. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/603\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/603_1) (дата обращения – 01.10.2021). [Clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society. 2018. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/603\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/603_1) (date of access – 01.10.2021) (In Russ.).]
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. с соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019; 151: 1–144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2019; 151: 1–144 (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
7. ATS/ERS Task Force Standardisation of Lung Function Testing: Standardisation of Spirometry (2005), ATS/ERS Task Force Standardisation of Lung Function Testing: Standardisation of the Measurement of Lung Volumes (2005). Available at: <https://www.thoracic.org/statements/pulmonary-function.php> (date of access – 01.10.2021).
8. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 report. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf) (date of access – 01.10.2021).
9. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009; 33(5): 1165–85. doi: 10.1183/09031936.00128008.
10. Al-Shukaili A., Al-Ghafri S., Al-Marhoobi S. et al. Analysis of inflammatory mediators in type 2 diabetes patients. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013: 976810. doi: 10.1155/2013/976810.
11. Сорокина Л., Минеев В., Павлова А. с соавт. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета типа 2. *Врач.* 2017; 11: 33–35. [Sorokina L., Mineev V., Pavlova A. et al. Concurrent chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus type 2. *Vrach = Doctor.* 2017; 11: 33–35 (In Russ.).]
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 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). *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2016; 2: 104–112 (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
13. Титова Е.А., Алгазин А.И., Корнилова Т.А. с соавт. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у больных сахарным диабетом. *Пульмонология.* 2008; 5: 60–65. [Titova E.A., Algazin A.I., Kornilova T.A. et al. Features of chronic obstructive pulmonary disease in patients with concomitant diabetes mellitus. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2008; 5: 60–65 (In Russ.).] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-5-60-65>.
14. El-Azeem A.A., Hamdy G., Amin M., Rashad A. Pulmonary function changes in diabetic lung. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2013; 62: 513–17. doi: 10.1016/j.ejcdt.2013.07.006.
15. Uz-Zaman S., Banerjee J., Singhamahapatra A. et al. Assessment of lung function by spirometry and diffusion study and effect of glycemic control on pulmonary function in type 2 diabetes mellitus patients of the Eastern India. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(11): BC01–04. doi: 10.7860/JCDR/2014/9756.5076.
16. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(1): 16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
17. Сорокина Л.Н., Иванов В.А., Минеев В.Н. с соавт. Особенности цитокинового спектра у больных неаллергической бронхиальной астмой в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинская иммунология.* 2017; 3: 313–318. [Sorokina L.N., Ivanov V.A., Mineev V.N. et al. Cytokine profile features in the patients with non-allergic bronchial asthma with co-existing type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2017; 3: 313–318 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2017-3-313-318>.
18. Минеев В.Н. Континуумы в клинической медицине. *Медицинский академический журнал.* 2016; 3: 19–28. [Mineev V.N. The continuums in clinical medicine. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal = Medical Academic Journal.* 2016; 3: 19–28 (In Russ.).]
19. Jafar N., Edriss H., Islam E., Nugent K. The association between blood glucose levels and hospital outcomes in patients admitted with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles.* 2014; 2(7): 1–11. doi: 10.12746/swrccc2014.0207.082.

Поступила/Received: 04.10.2021  
Принята в печать/Accepted: 20.10.2021





### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Лада Николаевна Сорокина**, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Толстого, д. 6–8. E-mail: lada\_sorokina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6193-2774

**Анастасия Сергеевна Павлова**, аспирант кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Толстого, д. 6–8. E-mail: pavast02@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7934-0718

**Валерий Николаевич Минеев**, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Толстого, д. 6–8. E-mail: vnmineev@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0352-8137

**Василий Иванович Трофимов**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Толстого, д. 6–8. E-mail: trofvi@mail.ru

### ABOUT THE AUTHORS:

**Lada N. Sorokina**, MD, professor, professor of the Department of hospital therapy with a course of allergology and immunology named after Academician Chernorutsky with the clinic, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: Address: 197022, St. Petersburg, Saint Petersburg, 6–8 L. Tolstogo Str. E-mail: lada\_sorokina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6193-2774

**Anastasia S. Pavlova**, postgraduate student of the Department of hospital therapy with a course of allergology and immunology named after Academician Chernorutsky with the clinic, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: Address: 197022, St. Petersburg, Saint Petersburg, 6–8 L. Tolstogo Str. E-mail: pavast02@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7934-0718

**Valery N. Mineev**, MD, professor, professor of the Department of hospital therapy with a course of allergology and immunology named after Academician Chernorutsky with the clinic, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: Address: 197022, St. Petersburg, Saint Petersburg, 6–8 L. Tolstogo Str. E-mail: vnmineev@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0352-8137

**Vasily I. Trofimov**, MD, professor, head of the Department of hospital therapy with a course of allergology and immunology named after Academician Chernorutsky with the clinic, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: Address: 197022, St. Petersburg, Saint Petersburg, 6–8 L. Tolstogo Str. E-mail: trofvi@mail.ru



©Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова, В.Н. Антонов, 2021

## АНАЛИЗ ФАКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА: РЕЗУЛЬТАТЫ 10-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Г.Л. ИГНАТОВА, Е.В. БЛИНОВА, В.Н. АНТОНОВ

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск



**Аннотация.** Проблема коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа является актуальной и недостаточно изученной.

**Цель исследования** – установление ведущих факторов неблагоприятного исхода у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа по результатам 10-летнего наблюдения.

**Материал и методы.** В исследование вошли 167 пациентов, разделенные на две группы наблюдения: первую (n=83) составили больные с изолированным течением ХОБЛ, вторую (n=84) – с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа.

**Результаты.** При длительном наблюдении ведущей причиной смерти в обеих наблюдаемых группах пациентов была внебольничная пневмония, однако число умерших среди коморбидных пациентов оказалось в 2,5 раза выше, чем при изолированном течении ХОБЛ. В обеих группах у умерших пациентов отмечались достоверно более высокие показатели интенсивности курения и ИМТ по сравнению с больными, продолжившими наблюдаться. Клиническое течение ХОБЛ в группе коморбидных пациентов характеризуется более выраженной одышкой; это подтверждалось значимой бронхиальной обструкцией, частыми ( $\geq 2$  в год) и длительными обострениями ХОБЛ, повторными госпитализациями (включая нахождение в ОРПТ) по сравнению с изолированным течением ХОБЛ, что, в свою очередь, ассоциировано с риском неблагоприятного исхода. Среди умерших пациентов как с изолированным течением ХОБЛ, так и при ее сочетании с СД отмечалась высокая частота применения ингаляционных ГКС (81 и 90,6% соответственно), тогда как в группах, продолживших наблюдаться, в основном используется двойная бронходилатационная терапия.

**Заключение.** По результатам 10-летнего наблюдения установлено, что сочетанное течение ХОБЛ и СД 2-го типа повышает риск неблагоприятного исхода. Основными причинами смерти у таких пациентов в исследовании были внебольничная пневмония и сердечно-сосудистые заболевания. Факторами риска летального исхода служат высокие индекс курения и ИМТ, частые обострения ХОБЛ и госпитализации в течение года, а также избыточное применение ингаляционных ГКС.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, факторы риска, клинические проявления, прогноз.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова, В.Н. Антонов. Анализ факторов неблагоприятного исхода у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа: результаты 10-летнего наблюдения.

Терапия. 2021; 38–45.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.38-45>

## ANALYSIS OF FACTORS OF POOR OUTCOME IN PATIENTS WITH COPD AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: RESULTS OF A 10-YEAR FOLLOW-UP

IGNATOVA I.V., BLINOVA E.V., ANTONOV V.N.

South Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Chelyabinsk



**Abstract.** The problem of the comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and type 2 diabetes mellitus (DM) is relevant and till nowadays insufficiently studied.

**The aim** of the study is to establish the leading factors of unfavorable outcome in patients with a combination of COPD and type 2 diabetes according to the results of a 10-year supervision.

**Material and methods.** The study included 167 patients, divided into two observation groups: the first (n=83) consisted of patients with an isolated COPD clinical course, the second (n=84) – of patients with a combination of COPD and type 2 DM.

**Results.** During long-term observation it was found, that the leading cause of death in both observed groups of patients was community-acquired pneumonia, but the number of deaths among comorbid patients was 2.5 times higher than in the isolated course of COPD. In both groups, died patients had significantly higher rates of smoking intensity and BMI comparatively to patients who continued to be observed. The clinical course of COPD in the group of comorbid patients is characterized by more pronounced shortness of breath; this was confirmed by significant bronchial obstruction, frequent ( $\geq 2$  per year) and long-term COPD exacerbations, repeated hospitalizations (including admission to the ICU) comparatively with the isolated course of COPD, which, in turn, is associated with a risk of poor outcome. Among died patients, both with an isolated course of COPD and with its combination with diabetes, there was fixed a high frequency of inhaled GCS use (81 and 90,6%, respectively), while in the groups that continued to be observed, double bronchodilation therapy was mainly used.

**Conclusion.** According to the results of 10-year supervision, it was found that the combined course of COPD and type 2 diabetes increases the risk of an unfavorable outcome. The main causes of death in these patients in the study were community-acquired pneumonia and cardiovascular diseases. The risk factors for death are high smoking index and BMI, frequent exacerbations of COPD and hospitalizations during the year, as well as excessive use of inhaled GCS.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, risk factors, clinical manifestations, prognosis.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Ignatova I.V., Blinova E.V., Antonov V.N. Analysis of factors of poor outcome in patients with COPD and type 2 diabetes mellitus: results of a 10-year follow-up.

Therapy. 2021; 8: 38–45.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.38-45>

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – хроническое прогрессирующее заболевание, представляющее серьезную медицинскую, экономическую и социальную проблему во всем мире. Распространенность ХОБЛ, по данным эпидемиологических исследований, составляет 11,7%, при этом тенденции к ее снижению в ближайшие десятилетия не намечается [1]. В связи с ростом распространенности курения в развивающихся странах и старением населения в странах с высоким уровнем доходов ожидается, что заболеваемость ХОБЛ вырастет в течение следующих 40 лет. В настоящее время ежегодно от этой болезни и ее осложнений умирают до 3 млн больных. По мнению экспертов, к 2060 г. количество летальных случаев превысит 5,4 млн [2, 3].

Отличительной чертой течения ХОБЛ является большое количество сопутствующих заболеваний, которые оказывают существенное влияние на течение болезни, качество жизни пациентов и прогноз в целом. В настоящее время сохраняется высоким интерес к изучению сочетанного течения ХОБЛ и сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Последние годы характеризуются неуклонным ростом числа больных СД, что вполне обосно-

ванно трактуется как неинфекционная пандемия. Согласно глобальному отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2018 г., во всем мире более 422 млн человек страдают СД [4], и это без учета тех пациентов, которые не знают о наличии у них диабета. А ведь количество таких больных в 3–4 раза превышает число тех, кому диагноз уже установлен. По данным Федерального регистра СД в РФ на 01.01.2019, на диспансерном учете состояло 4,58 млн человек (3,12% населения), из них 92% (4,2 млн) составляли пациенты с СД 2-го типа [5, 6].

Эскалация частоты сочетания ХОБЛ и СД обусловлено возрастанием встречаемости этих нозологий с возрастом и увеличением продолжительности жизни населения. По информации ряда авторов, риск развития ХОБЛ у больных СД составляет до 22%, тогда как риск формирования СД при ХОБЛ повышается до 40–100% [7, 8]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе высокой распространенности СД при ХОБЛ, все еще остаются неясными и требуют детального и глубокого изучения. Принимая во внимание значимость проблемы, необходимо продолжить исследования по изучению точных механизмов тесной связи ХОБЛ и СД.



**Целью** настоящего исследования стало установление ведущих факторов неблагоприятного исхода у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа по результатам 10-летнего наблюдения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование, в которое вошли 167 пациентов с изолированным течением ХОБЛ и сочетанием этой болезни с СД 2-го типа, проходившие лечение или наблюдение в Областной клинической больнице № 3 и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2008–2019 гг.

Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании критериев GOLD (2008–2018) при отношении постбронходилатационных объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $\leq 0,7$  [9, 10]. Диагноз СД 2-го типа устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ (1999–2003), клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (4-й выпуск, 2009) на основании клинико-лабораторного обследования.

Основными критериями включения в исследование были информированное согласие на участие в исследовании, возраст старше 40 лет, наличие клинических диагнозов ХОБЛ и СД. Критериями исключения служили отсутствие информированного согласия больного, другие, кроме ХОБЛ, заболевания легких и дыхательных путей, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), злокачественные новообразования любой системы органов, неспособность понимать и выполнять диагностические процедуры.

Исследования выполнялись в стабильную фазу заболевания. У всех пациентов оценивались демографические показатели, статус курения, индекс курения (ИК), жалобы и данные анамнеза на основании медицинской документации (амбулаторной карты, выписки из карты стационарного больного). Для оценки питательного статуса пациентов использовался показатель индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывался по общепринятой формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ .

Тяжесть симптомов ХОБЛ определялась согласно оценочному тесту ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) [9, 10]. Степень выраженности одышки определялась с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского совета (Modified Medical Research Council questionnaire – mMRC) в баллах от 0 до 4. Пульсоксиметрия для оценки степени насыщения артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) проводилась с помощью пульсоксиметра ChoiceMmed (Beijing Choice Electronic Technology Co., Ltd.).

Одним из ключевых параметров наблюдения выступала частота обострений ХОБЛ, под которыми понималось ухудшение симптомов заболевания, требующее изменения базисной терапии. Обострение классифицировалось как тяжелое при наличии показаний для госпитализации в круглосуточный стационар. Исследование функции легких проводилось при помощи спирографии с пробой с бронхолитиком (спирограф Microlab, MicroMedical Ltd., Великобритания) в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [11].

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программы Statistica для Windows 13. Критический уровень значимости р составил 0,05. Применялись методы описательной статистики. При анализе связей внутри групп использовался парный коэффициент корреляции Пирсона.

Всего в исследование были включены 167 пациентов, которые были разделены на 2 группы наблюдения:

- первая группа – 83 больных с изолированным течением ХОБЛ, из них 79 (95,2%) мужчин и 4 (4,8%) женщины (средний возраст  $67,9 \pm 7,14$  лет);
- вторая группа – 84 больных с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа, из них 78 (92,9%) мужчин и 6 (7,1%) женщин (средний возраст  $62,4 \pm 6,3$  года).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Прежде всего было проанализировано количество умерших пациентов в группах наблюдения. Исходя из данных, представленных в *таблице 1*, количество умерших в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД было в 2,5 раза выше, чем в группе с изолированным течением. При исследовании причин смерти больных ведущей среди них в обеих группах была внебольничная пневмония. Особое внимание обращает на себя высокий уровень сердечно-сосудистых событий, таких как

Таблица 1. Причины смерти пациентов, включенных в исследование

| Причины смерти                                     | ХОБЛ       | ХОБЛ + СД  |
|--|------------|------------|
| Общее количество умерших                           | 21 (25,3%) | 53 (63,1%) |
| Пневмония, ИТШ                                     | 9          | 14         |
| Фибрилляция желудочков                             | 2          | 12         |
| ОИМ, кардиогенный шок                              | 2          | 5          |
| ТЭЛА   | 1          | 10         |
| Прогрессирование легочно-сердечной недостаточности | 6          | 12         |
| Рак легкого  | 1          | 1          |

**Примечание:** ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; ИТШ – инфекционно-токсический шок; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ТЭЛА – тромбозомболия легочной артерии.



острый инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком, фатальные нарушения ритма сердца и тромбоэмболия легочной артерии, в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа.

Сравнительная характеристика наблюдаемых больных по таким параметрам, как демографические показатели, курение и длительность заболеваний, представлена в *таблице 2*.

Достоверных различий в возрасте между сравниваемыми группами выявлено не было. Пациенты с сочетанием ХОБЛ и СД имели более высокий ИМТ как в подгруппе живых, так и умерших больных по сравнению с пациентами с изолированным течением ХОБЛ.

Курение — ведущий фактор риска развития ХОБЛ. Все пациенты, вошедшие в исследование, курили. Наиболее высокая интенсивность курения, оцениваемая как индекс курения (ИК), наблюдалась в подгруппе умерших больных с ХОБЛ. В группе выживших больных с ХОБЛ и СД этот показатель был достоверно выше относительно пациентов с ХОБЛ без СД, продолживших наблюдение.

Достоверные различия между группой ХОБЛ + СД и группой контроля были получены по индексу

массы тела (ИМТ). Наибольшая продолжительность заболевания отмечена в группе умерших пациентов с изолированной ХОБЛ, и этот показатель был статистически значимо выше в сравнении с умершими пациентами с сочетанием ХОБЛ и СД.

Высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), включая различные формы нарушений ритма сердца и развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), характерна как для пациентов с изолированной ХОБЛ, так и с сочетанием ХОБЛ и СД (*рис.*). В группе коморбидных пациентов достоверно чаще встречались ожирение и дислипидемия, что, вероятно, служит дополнительным фактором риска неблагоприятного исхода.

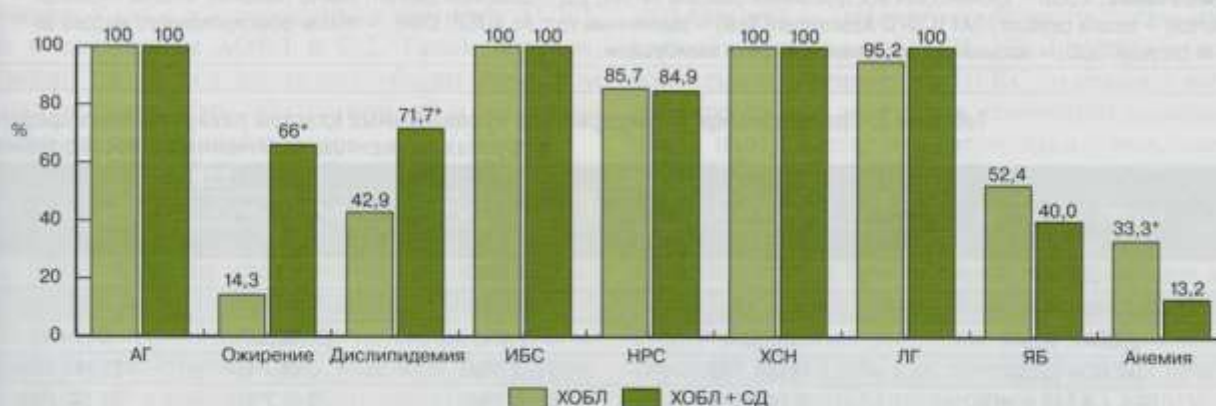
Исходя из данных, представленных в *таблице 3*, особенностью клинического течения ХОБЛ в сочетании с СД 2-го типа является высокая частота обострений и большая их продолжительность в сравнении с изолированным течением заболевания. В группе умерших пациентов как с ХОБЛ, так и с сочетанным течением наблюдалась достоверно большая частота госпитализаций, в том числе и

Таблица 2. Демографические показатели, интенсивность курения и длительность заболеваний пациентов, включенных в исследование

| Параметры              | ХОБЛ (n=83)          |   | ХОБЛ + СД (n=84)  |   |
|------------------------|----------------------|---|---|---|
|                        | Живые (n=62)         | Умершие (n=21)  | Живые (n=31)  | Умершие (n=53)  |
|                        | 1                    | 2   | 3   | 4   |
| Возраст, лет           | 70,27 (67,86; 72,68) | 74,95 (72,62; 77,28)                                    | 68,07 (64,48; 71,66)                                    | 68,5 (65,96; 71,04)                                     |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 26,63 (24,84; 28,42) | 23,19 (21,35; 25,03)                                    | 30,12 (28,41; 31,83);<br><i>p</i> <sub>1,3</sub> < 0,05 | 31,07 (29,02; 33,12);<br><i>p</i> <sub>1,4</sub> < 0,05 |
| ИК, пачка/лет          | 39,92 (38,06; 41,78) | 51,57 (49,82; 53,32);<br><i>p</i> <sub>1,2</sub> < 0,05 | 43,8 (41,77; 45,83);<br><i>p</i> <sub>1,3</sub> < 0,05  | 47,5 (45,52; 49,48)                                     |
| Стаж ХОБЛ, лет         | 12,52 (10,07; 14,97) | 14,76 (12,68; 16,84);<br><i>p</i> <sub>1,2</sub> < 0,05 | 11,5 (9,33; 13,67)                                      | 8,2 (5,55; 10,85)                                       |
| Стаж СД, лет           | —                    | —   | 10,3 (7,49; 13,11)                                      | 8,78 (6,01; 11,55)                                      |

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ИК — индекс курения.

Рис. Частота сопутствующих заболеваний в группах умерших пациентов, включенных в исследование



Примечание: \* — *p* < 0,05.

АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; НРС — нарушения ритма сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЛГ — легочная гипертензия; ЯБ — язвенная болезнь; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; СД — сахарный диабет.



в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), при этом им требовалось более длительное стационарное лечение. Наибольшая частота развития внебольничных пневмоний отмечалась в группе умерших пациентов с ХОБЛ и СД, и этот показатель был достоверно выше по сравнению с умершими пациентами с изолированной ХОБЛ.

Клинические особенности умерших пациентов как с ХОБЛ, так и с сочетанием ХОБЛ и СД —

более тяжелая одышка, значительное негативное влияние на качество жизни пациентов (по результатам САТ-теста), выраженные обструктивные нарушения по сравнению с больными, продолжающимися наблюдением (табл. 4).

Анализ данных, приведенных в таблице 5, свидетельствует в высокой частоте применения ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) как в составе двойной, так и тройной терапии в группах умер-

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

| Параметры                        | ХОБЛ              |  | ХОБЛ + СД                              |   |
|----------------------------------|-------------------|--|--|---|
|                                  | Живые (n=62)      | Умершие (n=21)                           | Живые (n=31)                           | Умершие (n=53)                            |
|                                  | 1                 | 2  | 3                                      | 4   |
| Количество обострений ХОБЛ       | 1,79 (0,92; 2,66) | 3,71 (3,07; 4,35);<br>$p_{1-2} < 0,05$   | 2,48 (1,76; 3,2);<br>$p_{1-3} < 0,05$  | 3,64 (2,9; 4,38);<br>$p_{1-4} < 0,05$     |
| Длительность обострений, дни     | 5,95 (3,91; 7,99) | 8,62 (7,38; 9,86);<br>$p_{1-2} < 0,05$   | 7,93 (6,57; 9,29);<br>$p_{1-3} < 0,05$ | 10,99 (9,38; 12,6);<br>$p_{1-4} < 0,05$   |
| Частота госпитализаций           | 0,29 (0,1; 0,48)  | 2,14 (1,57; 2,71);<br>$p_{1-2} < 0,05$   | 0,59 (0,22; 0,96)                      | 2,21 (1,65; 2,77);<br>$p_{1-4} < 0,05$    |
| Длительность госпитализаций, дни | 3,28 (1,3; 5,26)  | 11,54 (9,57; 13,51);<br>$p_{1-2} < 0,05$ | 5,45 (2,53; 8,46)                      | 14,52 (12,59; 16,45);<br>$p_{1-4} < 0,05$ |
| Госпитализации в ОРИТ, частота   | —                 | 0,95 (0,73; 1,17)                        | —                                      | 1,05 (0,76; 1,34)                         |
| Количество пневмоний             | 0,15 (0,15; 0,5)  | 0,85 (0,19; 1,51)                        | 0,1 (0,1; 0,4)                         | 1,09 (0,62; 1,56);<br>$p_{2-4} < 0,05$    |

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; СД — сахарный диабет; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

42

Таблица 4. Клинико-функциональная характеристика групп пациентов, включенных в исследование

| Параметры            | ХОБЛ                 |   | ХОБЛ + СД            |   |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|---|
|                      | Живые (n=62)         | Умершие (n=21)                            | Живые (n=31)         | Умершие (n=53)                            |
|                      | 1                    | 2   | 3                    | 4   |
| Одышка mMRC, баллы   | 2,26 (1,71; 2,81)    | 3,48 (2,97; 3,99);<br>$p_{1-2} < 0,05$    | 2,86 (2,42; 3,3)     | 3,52 (3,02; 4,02);<br>$p_{1-4} < 0,05$    |
| САТ-тест, балл       | 17,75 (11,24; 24,26) | 33,57 (31,61; 35,53);<br>$p_{1-2} < 0,05$ | 26,97 (21,3; 32,64)  | 34,46 (29,63; 39,29);<br>$p_{1-4} < 0,05$ |
| ОФВ <sub>1</sub> , % | 57,4 (35,1; 79,7)    | 27,6 (23,53; 31,67);<br>$p_{1-2} < 0,05$  | 36,19 (28,93; 43,45) | 23,03 (14,15; 31,91);<br>$p_{1-4} < 0,05$ |
| SpO <sub>2</sub> , % | 94,7 (92,8; 96,6)    | 90,14 (88,4; 91,88)                       | 94,1 (92,82; 95,38)  | 89,96 (87,79; 92,13);<br>$p_{1-4} < 0,05$ |

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; СД — сахарный диабет; mMRC (Modified Medical Research Council) — шкала одышки; САТ (COPD Assessment Test) — оценочный тест по ХОБЛ; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; SpO<sub>2</sub> — насыщение артериальной крови кислородом.

Таблица 5. Сравнительная характеристика используемых классов лекарственных средств в группах пациентов, включенных в исследование

| Группа препаратов           | ХОБЛ         |                | ХОБЛ+СД      |                |
|-----------------------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
|                             | Живые (n=62) | Умершие (n=21) | Живые (n=31) | Умершие (n=53) |
|                             | 1            | 2              | 3            | 4              |
| ДДБА                        | —            | 1 (4,8%)       | —            | —              |
| ДДАХП                       | 5 (8,1%)     | 2 (9,5%)       | —            | —              |
| ДДБА + ДДАХ                 | 31 (50%)     | 1 (4,8%)       | 25 (80,65%)  | 5 (9,4%)       |
| ИГКС + ДДБА                 | 19 (30,7%)   | 9 (42,9%)      | 3 (9,7%)     | 23 (43,4%)     |
| ДДБА + ДДАХ + ИГКС          | 7 (11,3%)    | 8 (38,1%)      | 3 (9,7%)     | 25 (47,2%)     |
| Муколитики                  | 52 (83,9%)   | 21 (100%)      | 31 (100%)    | 53 (100%)      |
| Длительная кислородотерапия | 5 (8,1%)     | 20 (95,2%)     | 11 (35,5%)   | 53 (100%)      |

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; СД — сахарный диабет; ДДБА — длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты; ДДАХ — длительно действующие антихолинергические препараты; ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.



ших пациентов с ХОБЛ (81%) и сочетанием ХОБЛ и СД (90,6%). Среди больных, продолжающих наблюдение, основное место занимает двойная бронходилатационная терапия (5 и 80,65% соответственно).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленными исследованиями подчеркивается огромная роль сопутствующих заболеваний со значительными внелегочными системными проявлениями (в том числе СД 2-го типа) в увеличении тяжести течения ХОБЛ, влиянии на качество жизни и выживаемость пациентов [7, 8, 12–14]. В настоящее время имеется ограниченное число публикаций, посвященных изучению факторов, влияющих на течение и прогноз при сочетанном течении ХОБЛ и СД 2-го типа.

Целью настоящего исследования стало выявление основных факторов неблагоприятного исхода у пациентов с ХОБЛ и СД 2-го типа. Было продемонстрировано, что при длительном наблюдении ведущей причиной смерти в обеих наблюдаемых группах пациентов была внебольничная пневмония, однако число умерших в группе коморбидных пациентов оказалось в 2,5 раза выше, чем при изолированном течении ХОБЛ. Само по себе наличие СД увеличивает риск развития легочных инфекций из-за возникающих нарушений микроциркуляции и дисфункции иммунной системы. Сочетанное течение заболеваний характеризуется высокой частотой инфекционных обострений ХОБЛ и возрастанием числа пневмоний.

Курение – первая по значимости предпосылка развития ХОБЛ. В настоящее время эксперты также выделяют курение как фактор риска развития СД 2-го типа. Ряд авторов относит курение к предикторам смерти у больных СД [15]. Все пациенты, включенные в настоящее исследование, курили. Наиболее высокая интенсивность курения (ИК >45 пачка/лет) наблюдалась в подгруппах умерших пациентов как с изолированным течением ХОБЛ, так и сочетанием ХОБЛ и СД. Таким образом, курение не только выступает общим фактором риска развития этих заболеваний, но и негативно влияет на дальнейший прогноз.

Избыточная масса тела и ожирение также относятся к факторам тяжелого течения и неблагоприятного исхода у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД. ИМТ в группе коморбидных пациентов был достоверно выше относительно больных без СД.

Полиморбидность является не только одной из особенностей современной клиники внутренних болезней, но и связана с неблагоприятными исходами [16]. Полученные нами данные подтверждают, что ХОБЛ ассоциируется прежде всего с патологией сердечно-сосудистой системы: АГ (95,2%), ИБС (92,8%), ХСН (94,6%). В то же время такие

факторы риска, как ожирение (66,7%) и дислипидемия (67,9%), выявлялись чаще у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа. Несмотря на то что в ряде исследований продемонстрирован так называемый парадокс ожирения у больных ХОБЛ [17, 18], присоединение СД может быть сопряжено с неблагоприятным исходом.

Среди основных причин прогрессирования ХОБЛ первостепенное значение имеют повторные тяжелые обострения, которые способствуют увеличению числа госпитализаций, усугубляют нарушения вентиляционной функции легких, значительно снижают качество жизни пациентов и повышают смертность. По данным литературы, у пациентов с ХОБЛ и СД отмечается повышение числа обострений ХОБЛ, увеличение продолжительности госпитализаций, более высокий уровень смертности [19]. Полученные нами результаты подтверждают, что большое количество ( $\geq 2$  в течение года) и длительность обострений ХОБЛ, повторные госпитализации, включая нахождение в условиях ОРИТ, ассоциированы с риском неблагоприятного исхода.

Клиническое течение ХОБЛ в группе коморбидных пациентов характеризуется более выраженной одышкой, что подтверждалось значимой бронхиальной обструкцией по данным спирографии и тенденцией к снижению насыщения артериальной крови кислородом. Данные изменения могут быть обусловлены не только избыточной массой тела, но и дополнительным негативным влиянием СД на легочную ткань, связанным с поражением микроциркуляторного русла легких.

Одним из сложных вопросов остается необходимость использования ГКС при лечении ассоциации ХОБЛ и СД. В реальной клинической практике врачи часто не следуют клиническим рекомендациям и избыточно назначают ИГКС [20]. В настоящее время убедительно показано, что использование этой группы препаратов у пациентов с ХОБЛ сопряжено с определенным риском развития нежелательных явлений, включая угрозу развития пневмонии и плохой контроль над СД [21, 22]. Доказано, что при длительном применении ИГКС оказывают иммуносупрессивное действие в отношении клеточного звена иммунитета, при этом также повышается восприимчивость ко всем типам внутриклеточных инфекций [23]. По данным крупного когортного исследования [22], терапия ИГКС на 34% повышает риск развития и прогрессирования сахарного диабета. Полученные нами данные демонстрируют, что в группах умерших пациентов как с изолированным течением ХОБЛ, так с ее сочетанием с СД отмечалась высокая частота применения ИГКС (81 и 90,6% соответственно). При этом в группах, продолжающих наблюдение, основное место занимает двойная бронходилатационная терапия. Избыточное и необоснованное использование ИГКС, высокая веро-



ятность развития серьезных побочных эффектов могут быть ассоциированы с риском неблагоприятных исходов у пациентов с ХОБЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам 10-летнего наблюдения пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД 2-го типа можно сделать следующие выводы:

- сочетанное течение ХОБЛ и СД 2-го типа повышает риск неблагоприятного исхода;

- основными причинами смерти пациентов с ХОБЛ были внебольничная пневмония и сердечно-сосудистые заболевания;

- факторами риска летального исхода выступают высокий ИК, избыточная масса тела, частые ( $\geq 2$ ) обострения ХОБЛ и госпитализации в течение года;

- избыточное применение ИГКС ассоциировано с риском развития неблагоприятного исхода как при изолированном течении ХОБЛ, так и при сочетании ХОБЛ и СД 2-го типа.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2021 Report. URL: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf) [date of access - 01.10.2021].
2. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J.* 2006; 27(2): 397-412. doi: 10.1183/09031936.06.00025805.
3. Updated WHO projections of mortality and causes of death 2016-2060. URL: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections\\_method.pdf?ua=1](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections_method.pdf?ua=1) [date of access - 01.10.2021].
4. World Health Organization. Global report on diabetes. 2018. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275388> [date of access - 01.10.2021].
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. с соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017; 15: 1-121. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus: clinical guidelines. Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Issue 8. *Sakharnyy diabet = Diabetes.* 2017; 15: 1-121. (In Russ.).]
6. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. с соавт. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив.* 2019; 10: 4-13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019; 10: 4-13. (In Russ.).] <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>.
7. Ehrlich S.F., Quesenberry Jr C.P., Van Den Eeden S.K. et al. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care.* 2010; 33(1): 55-60. doi: 10.2337/dc09-0880.
8. Wells C.E., Baker E.H. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD. *European Respiratory Society Monograph.* 2013; 59: 117-34.
9. Fromer L., Cooper C.B. A review of the GOLD guidelines for the diagnosis and treatment of patients with COPD. *Int J Clin Pract.* 2008; 62(8): 1219-36. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01807.x.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. 2018 report. URL: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf) [date of access - 01.10.2021].
11. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. с соавт. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; 6: 11-24. [Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2014; 6: 11-24. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>.
12. Baker E.H., Janaway C.H., Phlipa B.J. et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006; 61(4): 284-89. doi: 10.1136/thx.2005.051029.
13. Parappil A., Depczynski B., Collett P., Marks G.B. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology.* 2010; 15(6): 918-22. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01781.x.
14. Wang Y., Stavem K., Dahl F.A. et al. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9: 99-105. doi: 10.2147/COPD.S51467.
15. Казачкова Н.В., Кисляков В.А. Динамика причин смертности от сахарного диабета. *Успехи современного естествознания.* 2008; 5: 39-41. [Kazachkova N.V., Kisyakov V.A. Dynamics of mortality from diabetes. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya = Advances in Current Natural Science.* 2008; 5: 39-41. (In Russ.).]
16. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006; 28(6): 1245-57. doi: 10.1183/09031936.00133805.
17. Blum A., Simsolo C., Sirchan R., Haiek S. «Obesity paradox» in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr Med Assoc J.* 2011; 13(11): 672-75.
18. Wu T.D., Ejike C.O., Wise R.A. et al. Investigation of the obesity paradox in chronic obstructive pulmonary disease, according to smoking status, in the United States. *Am J Epidemiol.* 2019; 188(11): 1977-83. doi: 10.1093/aje/kwz185.
19. Miller J., Edwards L.D., Agusti A. et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2013; 107(9): 1376-84. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
20. Yawn B.P., Li Y., Tian H. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8: 295-304. doi: 10.2147/COPD.S42366.
21. Kew K.M., Seniukovich M.A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 3: CD010115. doi: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.



22. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risk of diabetes onset and progression. *Am J Med.* 2010; 123(11): 1001–06. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
23. Brode S.K., Campitelli M.A., Kwong J.C. et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *Eur Resp J.* 2017; 50(3): pii 1700037. doi: 10.1183/13993003.00037-2017.

Поступила/Received: 08.09.2021

Принята в печать/Accepted: 30.09.2021



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Галина Львовна Игнатова**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 454021, г. Челябинск, ул. Островского, д. 81. E-mail: iglign@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0877-6554

**Елена Владимировна Блинова**, к.м.н., доцент кафедры терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 454021, г. Челябинск, ул. Островского, д. 81. E-mail: blinel@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2507-5941

**Владимир Николаевич Антонов**, д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 454021, г. Челябинск, ул. Островского, д. 81. E-mail: ant-vn@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3531-3491

### ABOUT THE AUTHORS:

**Galina L. Ignatova**, MD, professor, head of the Department of therapy, Institute of extended professional education, South Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 454021, Chelyabinsk, 81 Ostrovskogo Str. E-mail: iglign@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0877-6554

**Elena V. Blinova**, PhD, associate professor of the Department of therapy, Institute of extended professional education, South Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 454021, Chelyabinsk, 81 Ostrovskogo Str. E-mail: blinel@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2507-5941

**Vladimir N. Antonov**, MD, professor of the Department of therapy, Institute of extended professional education, South Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 454021, Chelyabinsk, 81 Ostrovskogo Str. E-mail: ant-vn@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3531-3491



© Коллектив авторов, 2021

## ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Т.Н. ШУГИНОВА<sup>1,2</sup>, А.А. МЕЛДО<sup>2</sup>, Н.Л. ШАПОРОВА<sup>1</sup>, Ф.В. МОИСЕЕНКО<sup>2,3</sup>, К.А. КЛИКУНОВА<sup>4</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России<sup>2</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**Аннотация.** Сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и рака легкого, по данным разных исследований, встречается в 22–60% случаев.

**Цель исследования** — определение взаимосвязи между функциональными и структурными изменениями у больных раком легкого и ХОБЛ.

**Материал и методы.** В исследование был включен 41 пациент с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Возраст больных варьировал от 38 до 83 лет, средний возраст составил  $62,2 \pm 10,2$  года (95% доверительный интервал (ДИ): 58,9–65,4). Из 41 пациента 27 (65,9%) были мужчины, 14 (34,1%) – женщины. Общая выборка пациентов с НМРЛ была распределена на две группы: 27 (65,9%) пациентов с ХОБЛ и 14 (34,1%) больных без ХОБЛ. Среди обследованных пациентов 24 (58,5%) были со стажем курения 13 и более лет, 17 (41,5%) больных не курили. Всем пациентам, включенным в исследование, для оценки функции внешнего дыхания проводились пробы на спирографе MasterScreen Pneo и выполнялась инспираторно-экспираторная компьютерная томография (ИЭКТ) грудной клетки. Аксиальные изображения ИЭКТ были дополнены мультипланарной реконструкцией.

**Результаты.** Проведенные исследования выявили, что частота обструктивных нарушений в группе курящих пациентов с НМРЛ была значительно выше, чем в группе некурящих ( $p=0,008$ ), тяжесть обструкции достоверно коррелировала с фактом курения ( $p=0,002$ ). При сравнении пораженного опухолью легкого (ПЛ) и «здорового» легкого (ЗЛ) было установлено, что существует отрицательная линейная зависимость между градиентом плотности легочной ткани на вдохе и выдохе и ОФВ<sub>1</sub>. Для стороны поражения она оказалась более значительной ( $r=-0,640$ ;  $p<0,001$ ), а для контралатеральной стороны — умеренной ( $r=-0,497$ ;  $p=0,001$ ). Корреляционный анализ показал зависимость градиента плотности и ОФВ<sub>1</sub> от пола и факта курения. У мужчин средний градиент плотности был значительно снижен со стороны пораженного легкого и коррелировал с индексом «пачко-лет» ( $r=0,613$ ;  $p=0,001$ ).

**Заключение.** Проведенный статистический анализ выявил корреляцию между функциональным состоянием и структурными изменениями легочной ткани, выявляемыми при ИЭКТ и спирометрии, что может быть использовано в комплексном обследовании пациентов с НМРЛ и коморбидной ХОБЛ при планировании лечебной тактики.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, немелкоклеточный рак легкого, курение, коморбидность.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Т.Н. Шугинова, А.А. Мелдо, Н.Л. Шапорова, Ф.В. Моисеенко, К.А. Кликунова. Особенности функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с немелкоклеточным раком легкого. Терапия. 2021; 8: 46–53.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.46-53>



# PULMONARY FUNCTION TEST FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

SHUGINOVA T.N.<sup>1,2</sup>, MELDO A.A.<sup>2</sup>, SHAPOROVA N.L.<sup>1</sup>, MOISEENKO F.V.<sup>2,3</sup>, KLIKUNOVA K.A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

<sup>2</sup>Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Aid (oncological)

<sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg

<sup>4</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

**Abstract.** The combination of COPD and lung cancer according to different studies occurs in 22–60% of cases. **The aim of the study:** to determine the relationship between functional and structural pulmonary changes in patients with lung cancer and COPD.

**Material and methods.** The study included data on 41 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). The age of the patients varied from 38 to 83 years; the mean age was 62,2±10,2 years (95% confidence interval (CI): 58,9–65,4). 27 (65,9%) patients were men, 14 (34,1%) patients were women, the gender ratio was 1,9:1. All the patients with NSCLC were orderly divided into two groups, similar in comorbidity: 27 (65,9%) patients with COPD and 14 (34,1%) patients without COPD. 24 (58,5%) patients had a smoking experience of 13 years or more, 17 (41,5%) patients did not smoke. All the patients underwent functional tests on a MasterScreen Pneumo spirometer and paired inspiratory-expiratory chest CT scan (IECT). Axial IECT images were supplemented with multiplanar reconstruction.

**Results.** The diagnosis of COPD was confirmed in 27 (65,9%) patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). The relationship between the degree of obstruction and the fact of smoking was statistically significant ( $p=0,002$ ). The frequency of obstructive disorders in the group of smokers was significantly higher than in the group of nonsmokers ( $p=0,008$ ). Comparison of the tumour-affected lung (L) and the "healthy" lung (L) showed that there is a negative linear relationship between the gradient of lung tissue density during inhalation and exhalation and FEV1. It is more significant ( $r=-0,640$ ;  $p < 0,001$ ) for the affected side, and it is moderate ( $r=-0,497$ ;  $p=0,001$ ) for the contralateral side. Correlation analysis showed the dependence of the relationship between the density gradient and FEV1 on gender and the fact of smoking. The mean density gradient in male patients was significantly reduced on the side of the affected lung and correlated with the pack-years index ( $p=0,613$ ;  $p=0,001$ ).

**Conclusion.** The performed statistical analysis revealed a correlation between the functional state and structural changes in the lung tissue detected by inspiratory-expiratory computed tomography and spirometry that can be used in a comprehensive examination of patients with NSCLC and comorbid COPD for treatment planning.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, non-small cell lung cancer, smoking, comorbidity.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Shuginova T.N., Meldo A.A., Shaporova N.L., Moiseenko F.V., Klikunova K.A. Pulmonary function test for chronic obstructive pulmonary disease patients with non-small cell lung cancer.

Therapy. 2021; 8: 46–53.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.46-53>

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно международным согласительным документам (GOLD, 2021), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является заболеванием, обусловленным изменениями в респираторных и бронхиальных отделах легкого, в клинической картине которого преобладают респираторные симптомы (продуктивный кашель, одышка), возникающие на фоне ограничения воздушного потока [1]. На выраженность обструктивного синдрома, безусловно, влияет присоединение вторичных инфекционно-воспалительных процессов.

Первоочередная роль в диагностике ХОБЛ принадлежит инструментальным методам исследования вентиляционной функции легких, позволяющим оценить степень бронхиальной обструкции [2, 3]. Вопрос информативности лучевых методов по сравнению с функциональными легочными пробами остается дискуссионным. Вместе с тем в ряде публикаций по оценке вентиляционной недостаточности у больных ХОБЛ отражена роль инспираторно-экспираторной компьютерной томографии (ИЭКТ) [4, 5]. Вторичная эмфизема относится ко второму варианту развития клинической картины ХОБЛ, который визуализируется



при рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) [6]. В публикациях последних лет сообщается, что визуальная качественная и количественная оценка эмфиземы при КТ служит методом анализа коморбидного фона, связанного с повышенным риском рака легкого [7–9].

Поскольку ХОБЛ – это болезнь людей старшего возраста, особое внимание при этой патологии должно уделяться сопутствующим состояниям и их влиянию на патогенетические особенности воспаления, клиническую картину и прогноз заболевания. Курение сигарет, выступая основным фактором риска развития ХОБЛ, также является и фактором риска развития рака легкого. Связь между обструктивными заболеваниями и раком легкого известна уже более четырех десятилетий [10]. Хотя причинно-следственная корреляция с курением очевидна и в прошлом была подтверждена множеством научных исследований, в последнее время интерес к этим проблемам возобновился. Однако анализ большинства публикаций не позволяет ответить на вопрос, является ли именно ХОБЛ непосредственным фактором риска развития рака легкого или же курение и неблагоприятные условия среды способствуют повышению вероятности этого неблагоприятного события [7].

Сочетание ХОБЛ и рака легкого, по данным разных исследований, встречается в 22–60% случаев [11–13]. Оно накладывает существенные ограничения на полноценное лечение каждого из этих заболеваний. Многие публикации свидетельствуют о том, что хронический обструктивный бронхит и эмфизема способствуют развитию рака легкого. Данные, полученные в результате скрининговых исследований, показали, что изменение архитектуры легочной ткани (эмфизема легких) у больных ХОБЛ часто встречается и при раке легкого [14–17]. Во многих публикациях изучалась роль ХОБЛ в развитии и прогнозировании исхода рака легкого, но полученные данные интерпретируются неоднозначно.

В связи с вышеизложенным представляется важным изучение влияния коморбидной обструктивной болезни на течение рака легкого, который продолжает оставаться наиболее частой причиной смерти у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Целью нашего исследования стало определение взаимосвязи между функциональными и структурными изменениями у больных раком легкого с коморбидной ХОБЛ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наше исследование был включен 41 пациент с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Возраст больных варьировал от 38 до 83 лет, средний возраст составил  $62,2 \pm 10,2$  года (95% доверительный интервал (ДИ): 58,9–65,4). Из 41 пациента 27 (65,9%) были мужчины, 14 (34,1%) – женщины, соотношение по полу составило 1,9:1. Общая выборка пациентов с НМРЛ была упорядоченно распределена на две подгруппы (табл. 1):

- 27 (65,9%) пациентов с ХОБЛ, средний возраст  $64 \pm 9,2$  лет (95% ДИ: 60,4–67,6);
- 14 (34,1%) больных без ХОБЛ, средний возраст  $58,6 \pm 11,4$  лет (95% ДИ: 52–65,2).

Среди обследованных пациентов 24 (58,5%) были со стажем курения 13 и более лет. Их средний возраст составил  $62,3 \pm 9,6$  года (95% ДИ: 58,2–66,4). 17 (41,5%) больных не курили, их средний возраст был  $61,9 \pm 11,3$  года (95% ДИ: 56,1–67,7). В группе курящих преобладали мужчины ( $p=0,008$ ).

Всем пациентам, вошедшим в исследование, для оценки внешнего дыхания проводились функциональные пробы на спирографе MasterScreen Pneumo, при этом были использованы рекомендации Американского торакального общества (ATS) / Европейского респираторного общества (ERS), принятые в 2005 г. Кроме того, всем больным выполнялась ИЭКТ грудной клетки на компьютерном томографе Somatom Definition AS.

Таблица 1. Характеристика пациентов различных клинических подгрупп исследования (с хронической обструктивной болезнью легких и без таковой)

| Признак             | С ХОБЛ (n=27) |      | Без ХОБЛ (n=14) |      | p      |
|---------------------|---------------|------|-----------------|------|--------|
|                     | Абс. число    | %    | Абс. число      | %    |        |
| Возраст, лет        | $64 \pm 9,2$  |      | $58,6 \pm 11,4$ |      | 0,107  |
| 95% ДИ              | 60,4–67,6     |      | 52–65,2         |      |        |
| Пол:                |               |      |                 |      | 1,000  |
| М                   | 18            | 66,7 | 9               | 64,3 |        |
| Ж                   | 9             | 33,3 | 5               | 35,7 |        |
| Курение:            |               |      |                 |      | 0,008  |
| Да                  | 20            | 74,1 | 4               | 28,6 |        |
| Нет                 | 7             | 25,9 | 10              | 71,4 |        |
| Индекс «пачко-лет»* | 33            |      | 0               |      | <0,001 |
| ДИ                  | 7,5–40        |      | 0–13,5          |      |        |

Примечание: \* – умножение общего стажа курения в годах на показатель ежедневно выкуриваемых сигарет. В расчет принимаются средние данные; итог делится на 20 – по количеству сигарет в пачке.  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДИ – доверительный интервал.



Аксиальные изображения ИЭКТ были дополнены мультипланарной реконструкцией. Анализу подверглись признаки клапанного вздутия («воздушные ловушки»), вид эмфиземы, утолщение стенок бронхов, участки пневмофиброза, средняя плотность легочной ткани на вдохе и на выдохе и градиент плотности (разница плотностей на вдохе и выдохе). Интерпретация качественных показателей осуществлялась двумя специалистами-рентгенологами.

Диагноз НМРЛ в 100% случае был подтвержден морфологически.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Описание количественных данных были представлены в виде средневывборочного  $\pm$  стандартного отклонения и 95% ДИ в случае нормального распределения в выборке или медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3) в случае, если не было оснований для принятия гипотезы о нормальности распределения. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся критерий Шапиро–Уилка. С целью обнаружения различий между пораженным и здоровым легким использовался критерий Стьюдента для зависимых выборок или критерий Вилкоксона (в зависимости от нормальности распределения). Для выявления возможной связи между показателями был проведен корреляционный анализ с определением коэффициента линейной корреляции Пирсона или ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ).

Результаты считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагноз ХОБЛ был подтвержден у 27 (65,9%) пациентов с НМРЛ.

Тяжесть обструкции определялась в соответствии с международными согласительными документа-

ми: степень 1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) 80%, степень 2 – 80–50%. Было установлено, что частота степени 2 обструкции (GOLD 2) была статистически значимо в 18,9 раз выше у курильщиков (95% ДИ: 2,2–167,3;  $p=0,002$ ). Связь между степенью обструкции и фактом курения была статистически достоверной ( $p=0,002$ ). Так, частота обструктивных нарушений в группе курящих была значительно выше, чем в группе некурящих ( $p=0,008$ ), риск обструкции у курящих в 7,1 раз (95% ДИ 1,7–30,3) превышал таковой у некурящих пациентов (табл. 2).

Влияние факта курения на выраженность обструктивных нарушений также было подтверждено при выполнении ИЭКТ. В таблице 3 отражены изменения легочной ткани, полученные при выполнении этого метода исследования. В группе курильщиков томографические проявления поражения легочной ткани статистически не отличались от группы некурящих. Однако у курильщиков значимо выше (в 9,8 раз) был риск отклонения от нормы, чем у некурящих пациентов (95% ДИ: 1,7–55,3).

Нами не было выявлено статистически достоверных различий в степени структурных легочных изменений у пациентов с различной выраженностью обструкции ( $p > 0,05$ ).

При сравнении пораженного опухолью и «здорового» легкого было установлено, что существует отрицательная линейная связь между градиентом плотности легочной ткани на вдохе и выдохе и ОФВ<sub>1</sub>. Для стороны поражения она оказалась более значительной ( $r = -0,640$ ;  $p < 0,001$ ), а для контралатеральной стороны – умеренной ( $r = -0,497$ ;  $p = 0,001$ ; табл. 4).

Обращают на себя внимание различия в градиенте плотности выдоха в пораженном легком в зависимости от тяжести обструкции (табл. 5).

Корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи градиента плотности и ОФВ1 от пола и факта курения (рис. 1 и 2).

Таблица 2. Характеристика пациентов с наличием/отсутствием хронической обструктивной болезни легких с различной выраженностью обструктивного синдрома

| Признак            | ХОБЛ, GOLD2 (n=14)           | ХОБЛ, GOLD1 (n=13)           | Без ХОБЛ (n=14)            | p  |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|--|
| Возраст, лет       | 66,5±8,8 (95% ДИ: 61,4–71,6) | 61,3±9,2 (95% ДИ: 55,8–66,9) | 58,9±11,4 (95% ДИ 52–65,2) | 0,112  |
| Пол:               |                              |                              |                            |  |
| М                  | 11 (78,6%)                   | 7 (53,8%)                    | 9 (64,3%)                  | 0,395  |
| Ж                  | 3 (21,4%)                    | 6 (46,2%)                    | 5 (35,7%)                  |  |
| Курение:           |                              |                              |                            |  |
| Да                 | 13 (92,9%)                   | 7 (53,8%)                    | 4 (28,6%)                  | 0,002<br>0,003 ( $p_{2,4}$ )                                       |
| Нет                | 1 (7,1%)                     | 6 (46,2%)                    | 10 (71,4%)                 |  |
| Индекс «пачко-лет» | 38 (32,8–49,5)               | 15 (0–36)                    | 0 (0–13,5)                 | <0,001 ( $p_{2,4}$ )<br>0,001 ( $p_{2,3}$ )<br>0,051 ( $p_{3,4}$ ) |

**Примечание:** ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – степень заболевания согласно Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease); ДИ – доверительный интервал.



У мужчин средний градиент плотности был значительно снижен со стороны пораженного легкого и напрямую коррелировал с индексом «пачко-лет» ( $\rho=0,613$ ;  $p=0,001$ ). У женщин не наблюдалась связь между индексом и градиентом плотности ( $\rho=0,888$ ), но была выявлена значительная корреляционная

связь с ОФВ1 ( $\rho=-0,618$ ;  $p=0,018$ ). У мужчин корреляционная связь между ОФВ1 и индексом «пачко-лет» оказалась сильнее ( $\rho=-0,789$ ;  $p<0,001$ ; см. рис. 2).

Кроме того, наблюдалась связь между индексом «пачко-лет» и ОФВ1 ( $\rho=-0,642$ ;  $p=0,001$ ), а также индексом «пачко-лет» и градиентом плотности на

Таблица 3. Легочные изменения, выявленные при инспираторно-экспираторной компьютерной томографии у пациентов с различным статусом курения

| Изменения                 | Курильщики (n=24) | Некурящие (n=17) | p     |
|---------------------------|-------------------|------------------|-------|
| Эмфизема:                 |                   |                  |       |
| Есть                      | 9 (37,5%)         | 3 (17,6%)        | 0,296 |
| Нет                       | 15 (62,5%)        | 14 (82,4%)       |       |
| Пневмофиброз:             |                   |                  |       |
| Есть                      | 7 (29,2%)         | 1 (5,9%)         | 0,11  |
| Нет                       | 17 (70,8%)        | 16 (94,1%)       |       |
| Клапанное вздутие:        |                   |                  |       |
| Есть                      | 10 (41,7%)        | 6 (35,3%)        | 0,753 |
| Нет                       | 14 (58,3%)        | 11 (64,6%)       |       |
| Утолщение стенок бронхов: |                   |                  |       |
| Есть                      | 13 (54,2%)        | 5 (29,4%)        | 0,201 |
| Нет                       | 11 (45,8%)        | 12 (70,6%)       |       |
| Норма:                    |                   |                  |       |
| Да                        | 2 (8,3%)          | 8 (47,1%)        | 0,008 |
| Нет                       | 22 (91,7%)        | 9 (52,9%)        |       |

Таблица 4. Результаты инспираторно-экспираторной компьютерной томографии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной хронической обструктивной болезни легких

| Показатели          | С ХОБЛ (n=27)                             | Без ХОБЛ (n=14)                            | p     |
|---------------------|---|--|-------|
| Плотность вдоха ПЛ  | -855 (от -884 до -825)                    | -848 (от -890 до -778,5)                   | 0,281 |
| Плотность выдоха ПЛ | -770,3±77 (95% ДИ: от -800,7 до -739,8)   | -704,4±100,4 (95% ДИ: от -762,4 до -646,5) | 0,025 |
| Градиент ПЛ         | -82,1±52,9 (95% ДИ: от -103,1 до -61,2)   | -120,2±46 (95% ДИ: от -146,8 до -93,7)     | 0,028 |
| Плотность вдоха ЗЛ  | -852,3±63,5 (95% ДИ: от -877,4 до -827,2) | -845,6±42,7 (95% ДИ: от -870,2 до -820,9)  | 0,725 |
| Плотность выдоха ЗЛ | -758,9±97,2 (95% ДИ: от -797,3 до -720,4) | -740,1±62,5 (95% ДИ: от -776,3 до -704)    | 0,518 |
| Градиент ЗЛ         | -96,7±69,1 (95% ДИ: от -124 до -69,4)     | -114,9±47 (95% ДИ: от -142 до -87,7)       | 0,383 |

**Примечание:** ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ПЛ – пораженное опухолью легкое; ЗЛ – «здоровое» легкое; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 5. Показатели инспираторно-экспираторной компьютерной томографии у пациентов с/без хронической обструктивной болезни легких в зависимости от тяжести обструкции

| Показатели          | ХОБЛ, GOLD 2 (n=14)                       | ХОБЛ, GOLD 1 (n=13)                       | Без ХОБЛ (n=14)                            | p  |
|---------------------|---|---|--|--|
| Плотность вдоха ПЛ  | -843,5 (от -900 до -791,3)                | -865 (от -879,5 до -848)                  | -848 (от -890 до -778,5)                   | 0,464  |
| Плотность выдоха ПЛ | -785,6±94,8 (95% ДИ: от -840,4 до -730,9) | -753,7±50,3 (95% ДИ: от -784,1 до -723,3) | -704,4±100,4 (95% ДИ: от -762,4 до -646,5) | 0,052  |
| Градиент ПЛ         | -58,2±53,3 (95% ДИ: от -89 до -27,4)      | -107,9±40,1 (95% ДИ: от -132,1 до -83,6)  | -120,2±46 (95% ДИ: от -146,8 до -93,7)     | 0,003 (p <sub>2,4</sub> )<br>0,024 (p <sub>2,3</sub> ) |
| Плотность вдоха ЗЛ  | -843 (от -902,8 до -795,5)                | -872 (от -881,5 до -850)                  | -860,5 (от -877,3 до -800,8)               | 0,764  |
| Плотность выдоха ЗЛ | -809 (от -880,3 до -648,5)                | -768 (от -792,5 до -686)                  | -720 (от -779 до -689,3)                   | 0,296  |
| Градиент ЗЛ         | -48 (от -142,3 до -11,3)                  | -102 (от -164 до -83)                     | -117 (от -155,5 до -67)                    | 0,052  |

**Примечание:** ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD – степень заболевания согласно Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease); ПЛ – пораженное опухолью легкое; ЗЛ – «здоровое» легкое; ДИ – доверительный интервал.



выдохе в пораженном легком ( $\rho=-0,518$ ;  $p=0,01$ ). Корреляции с градиентом плотности на вдохе в пораженном легком обнаружено не было ( $p=0,795$ ; рис. 3).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашей работы позволили выявить корреляцию между состоянием функции внешнего дыхания и структурными изменениями легочной ткани, выявляемыми при ИЭКТ и спирометрии. Данное наблюдение имеет принципиальное значение для комплексной оценки функциональных резервов пациента перед выполнением хирургического этапа лечения опухолей легкого.

Так, ИЭКТ позволяет оценить изменения как со стороны пораженного опухолью легкого, так и с контралатеральной стороны для оценки резервных возможностей «здорового» легкого при планировании пульмонэктомии.

Кроме того, большая выраженность структурных изменений со стороны пораженной опухолевым процессом легочной ткани может быть следствием патогенетически значимых для карциногенеза процессов и служить предиктивным фактором возникновения опухоли у больных с ХОБЛ. Это, однако, требует дополнительного подтверждения в более крупных исследованиях.

Рис. 1. Зависимость градиента плотности пораженного опухолью легкого от пола и факта курения по данным инспираторно-экспираторной компьютерной томографии

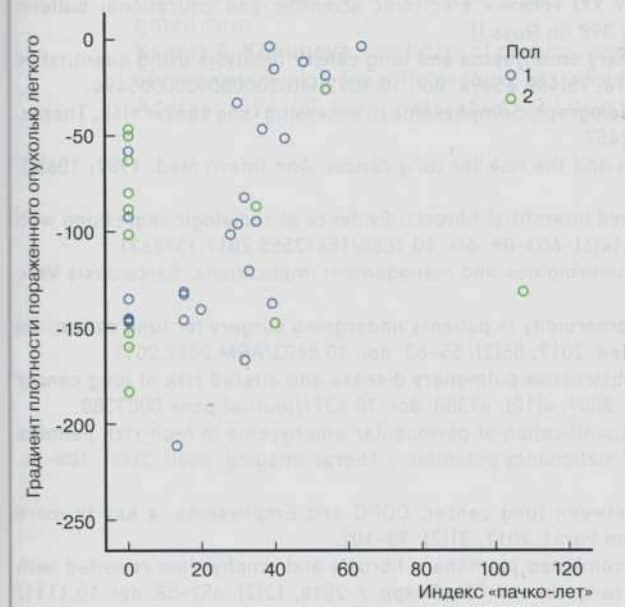


Рис. 2. Зависимость объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) от пола и факта курения

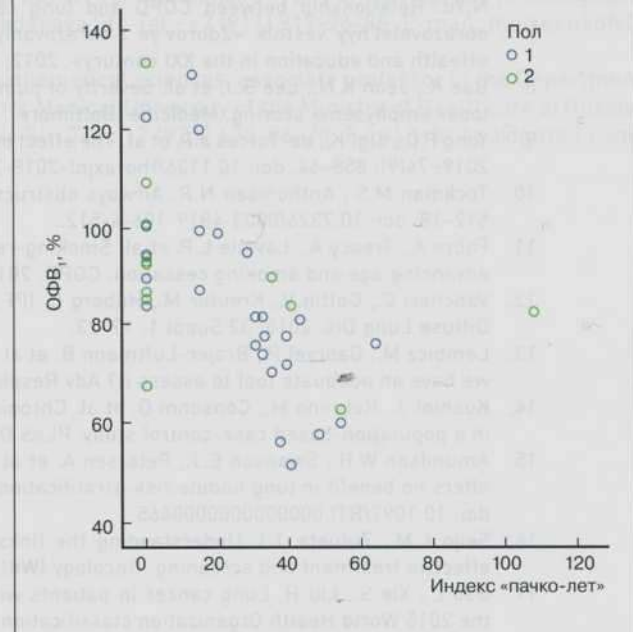
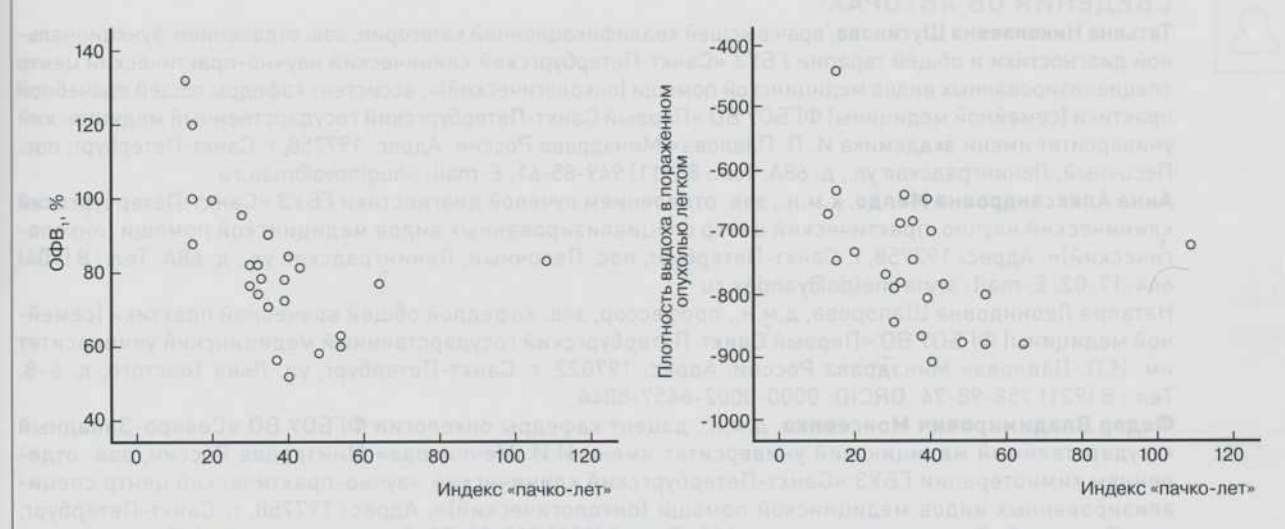


Рис. 3. Градиент плотности на выдохе в пораженном опухолью легком и показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в зависимости от курительного статуса







## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. 2021 report. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf) [date of access – 01.10.2021].
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. с соавт. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014; 3: 15–54. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Russian Respiratory Society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonologiya = Pulmonology. 2014; 3: 15–54 (In Russ.)].
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease. 2020 report. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf) [date of access – 01.10.2021].
4. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Респираторное Российское общество. Клинический рубрикатор Минздрава России. 2018. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_1) [дата обращения – 01.10.2021]. [Clinical guidelines. Chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Russian Society. Clinical rubricator of the Ministry of Healthcare of Russia. 2018. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_1) (date of access – 01.10.2021) (In Russ.)].
5. World Health Organization. Evidence-informed policy-making. 2016. Available at: <https://www.euro.who.int/en/data-and-evidence/evidence-informed-policy-making> [date of access – 01.10.2021].
6. Tanaka N., Matsumoto T., Suda H. et al. Paired inspiratory expiratory thin-section CT findings in patient with small airway disease. Eur Radiol. 2001; 11: 393–401. doi: 10.1007/s003300000572.
7. Трифонова Н.Ю. Взаимосвязь между ХОБЛ и летальностью от рака легкого среди никогда не куривших лиц. Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2012; 12: 398. [Trifonova N.Yu. Relationship between COPD and lung cancer mortality among never smokers. Elektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy vestnik «Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke» = Electronic scientific and educational bulletin «Health and education in the XXI century». 2012; 12: 398 (In Russ.)].
8. Bae K., Jeon K.N., Lee S.J. et al. Severity of pulmonary emphysema and lung cancer: analysis using quantitative lobar emphysema scoring. Medicine (Baltimore). 2016; 95(48): e5494. doi: 10.1097/MD.0000000000005494.
9. Yong P.C., Sigl K., de-Torres J.P. et al. The effect of radiographic emphysema in assessing lung cancer risk. Thorax. 2019; 74(9): 858–64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212457.
10. Tockman M.S., Anthonisen N.R. Airways obstruction and the risk for lung cancer. Ann Intern Med. 1987; 106(4): 512–18. doi: 10.7326/0003-4819-106-4-512.
11. Fabre A., Treacy A., Lavelle L.P. et al. Smoking-related interstitial fibrosis: Evidence of radiologic regression with advancing age and smoking cessation. COPD. 2017; 14(6): 603–09. doi: 10.1080/15412555.2017.1378631.
12. Vancheri C., Cottin V., Kreuter M., Hilberg O. IPF, comorbidities and management implications. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2015; 32 Suppl 1: 17–23.
13. Lembicz M., Gabryel P., Brajer-Luftmann B. et al. Comorbidity in patients undergoing surgery for lung cancer. Do we have an adequate tool to assess it? Adv Respir Med. 2017; 85(2): 55–63. doi: 10.5603/ARM.2017.0011.
14. Koshiol J., Rotunno M., Consonni D. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study. PLoS One. 2009; 4(10): e7380. doi: 10.1371/journal.pone.0007380.
15. Amundson W.H., Swanson E.J., Petersen A. et al. Quantification of perinodular emphysema in high-risk patients offers no benefit in lung nodule risk-stratification of malignancy potential. J Thorac Imaging. 2020; 35(2): 108–14. doi: 10.1097/RTI.0000000000000465.
16. Seijo L.M., Zulueta J.J. Understanding the links between lung cancer, COPD and Emphysema: a key to more effective treatment and screening. Oncology (Williston Park). 2017; 31(2): 93–102.
17. Gao L., Xie S., Liu H. Lung cancer in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema revisited with the 2015 World Health Organization classification of lung tumors. Clin Respir J. 2018; 12(2): 652–58. doi: 10.1111/crj.12575.

Поступила/Received: 11.09.2021

Принята в печать/Accepted: 29.09.2021



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Татьяна Николаевна Шугинова**, врач высшей квалификационной категории, зав. отделением функциональной диагностики и общей терапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А. Тел.: 8 (911) 949-85-61. E-mail: shuginova@mail.ru

**Анна Александровна Мелдо**, к.м.н., зав. отделением лучевой диагностики ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А. Тел.: 8 (904) 644-17-02. E-mail: anna.meldo@yandex.ru

**Наталья Леонидовна Шапорова**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Тел.: 8 (921) 758-98-74. ORCID: 0000-0002-6457-5044

**Федор Владимирович Моисеенко**, д.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, зав. отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А. Тел.: 8 (911) 919-26-88. E-mail: moiseenkofv@gmail.com



**Ксения Алексеевна Кликунова**, к.ф.м.н., доцент кафедры медицинской физики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный Педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. Тел.: 8 (921) 630-06-20. E-mail: kliksa@gmail.com

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Tatyana N. Shuginova**, doctor of the highest qualification category, head of the Department of functional diagnostics and general therapy, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Aid (oncological), assistant at the Department of general medical practice (family medicine), Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197758, Saint Petersburg, 68A Leningradskaya Str. Tel.: +7 (911) 949-85-61. E-mail: shuginova@mail.ru

**Anna A. Meldo**, PhD, head of the Department of radiation diagnostics, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Aid (oncological). Address: 197758, Saint Petersburg, 68A Leningradskaya Str. Tel.: +7 (904) 644-17-02. E-mail: anna.meldo@yandex.ru

**Natalia L. Shaporova**, MD, professor, head of Department of general medical practice (family medicine), Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6-8 Lva Tolstogo Str. Tel.: +7 (921) 758-98-74. ORCID: 0000-0002-6457-5044

**Fedor V. Moiseenko**, MD, associate professor of the Department of oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Department of chemotherapy, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Aid (oncological). Address: 197758, Saint Petersburg, 68A Leningradskaya Str. Tel.: +7 (911) 919-26-88. E-mail: moiseenkofv@gmail.com

**Ksenia A. Klikunova**, candidate of physical and mathematical sciences, associate professor of the Department of medical physics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 194100, Saint Petersburg, 2 Litovskaya Str. Tel.: +7 (921) 630-06-20. E-mail: kliksa@gmail.com



©Н.В. Высоцкая, В.В. Ли, В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, С.С. Долбин, Н.Ю. Тимофеева 2021

# ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Н.В. ВЫСОЦКАЯ, В.В. ЛИ, В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Т.В. АДАШЕВА, С.С. ДОЛБИН, Н.Ю. ТИМОФЕЕВА

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России



**Аннотация.** В настоящее время взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не вызывает сомнения.

**Цель исследования** – изучение параметров суточного профиля жесткости сосудистой стенки и оценка взаимосвязи с показателями функционального состояния легких у больных ХОБЛ различной степени тяжести.

**Материал и методы.** Обследовано 96 пациентов с ХОБЛ без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в возрасте 40–75 лет. В соответствии с классификацией степени тяжести ХОБЛ (GOLD 1–4) выделены 4 группы. Участникам выполнены общеклиническое обследование, спирометрия, суточная пульсоксиметрия, суточное измерение жесткости сосудистой стенки.

**Результаты.** Выявлено повышение среднесуточных, дневных и ночных значений скорости распространения пульсовой волны в аорте (PWV<sub>ao</sub>) по мере прогрессирования ХОБЛ: наибольшие значения отмечались в группе GOLD 4. Установлена взаимосвязь PWV<sub>ao</sub> с ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,454$ ,  $p<0,001$ ) и SpO<sub>2</sub> ( $r=-0,380$ ,  $p=0,004$ ). Прогностическая значимость ОФВ<sub>1</sub>:  $\chi^2$  Вальда = 7,195 ( $p=0,008$ ) и SpO<sub>2</sub>:  $\chi^2$  Вальда = 5,624 ( $p=0,01$ ). Среднесуточные и ночные показатели вариабельности PWV<sub>ao</sub> (вар. PWV<sub>ao</sub>) в группе GOLD 4, по сравнению с GOLD 1, были достоверно выше. Выявлена корреляционная взаимосвязь вар. PWV<sub>ao</sub> с ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,300$ ,  $p=0,007$ ) и Евд ( $r=-0,412$ ,  $p=0,001$ ). Прогностическая значимость Евд:  $\chi^2$  Вальда = 7,925 ( $p=0,006$ ); ОФВ<sub>1</sub>:  $\chi^2$  Вальда = 6,895 ( $p=0,007$ ); SpO<sub>2</sub>:  $\chi^2$  Вальда = 4,264 ( $p=0,02$ ). Исследование циркадного ритма артериальной жесткости (AP) выявило наибольшие значения в группах GOLD 2 и 4. В группе GOLD 2 выявлено значимое повышение PWV<sub>ao</sub> и ее вариабельности в дневные часы, индекса аугментации (Aix), вариабельности Aix (вар. Aix) и индекса жесткости артерий (ASI) в ночное время. В группе GOLD 4 определялись более высокие значения вар. PWV<sub>ao</sub> в дневное время, Aix и вар. Aix в ночное время.

**Заключение.** В ходе исследования выявлено повышение показателей жесткости сосудистой стенки и нарушение циркадного ритма AP по мере усугубления степени тяжести ХОБЛ. Наряду с традиционными факторами риска увеличения PWV<sub>ao</sub> (возраст, ИМТ, ЧСС, САД и ДАД) выявлено влияние уровня сатурации и ОФВ<sub>1</sub>. Определена взаимосвязь вар. PWV<sub>ao</sub> с Евд, ОФВ<sub>1</sub> и SpO<sub>2</sub>. Результаты могут свидетельствовать о негативном влиянии функциональных показателей ХОБЛ на параметры AP, что может быть одной из причин формирования ССЗ у пациентов с ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, жесткость сосудистой стенки, суточный профиль жесткости сосудистой стенки, вариабельность параметров артериальной жесткости.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Н.В. Высоцкая, В.В. Ли, В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, С.С. Долбин, Н.Ю. Тимофеева. Жесткость сосудистой стенки у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапия. 2021; 8: 54–64.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.54-64>

## VASCULAR WALL RIGIDITY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS

VYSOTSKAYA N.V., LI V.V., ZADIONCHENKO V.S., ADASHEVA T.V., DOLBIN S.S., TIMOFEEVA N.YU.

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia



**Abstract.** Nowadays, the interaction between chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular disease (CVD) is in no doubt.

**The aim** of the study was to study the parameters of the daily profile of the vascular wall rigidity and assess the interaction with indicators of the functional state of lungs in patients with COPD of varying severity.

**Material and methods.** 96 patients with COPD without concomitant cardiovascular diseases (CVD) at the age of 40–75 years were examined. In accordance with the classification of COPD severity (GOLD 1–4), 4 groups of patients were identified. The participants underwent general clinical examination, spirometry, 24-hour pulse oximetry, and 24-hour measurement of vascular wall stiffness.

**Results.** An increase in the average daily, daytime and nighttime values of aortal pulse wave velocity (PWV<sub>ao</sub>) was revealed with COPD progression: the highest values were observed in the GOLD group 4. The correlation between PWV<sub>ao</sub> and FEV<sub>1</sub> ( $r=-0,454$ ;  $p<0,001$ ) and SpO<sub>2</sub> ( $r=-0,380$ ;  $p=0,004$ ) was fixed. The predictive value of FEV<sub>1</sub>: Wald  $\chi^2 = 7,195$  ( $p=0,008$ ) and SpO<sub>2</sub>: Wald  $\chi^2=5,624$  ( $p=0,01$ ). Average daily and nighttime variability indexes of PWV<sub>ao</sub> (var. PWV<sub>ao</sub>) in the GOLD 4 group were significantly higher than in the GOLD 1 group. The correlation relationship of var. PWV<sub>ao</sub> with FEV<sub>1</sub> ( $r=-0,300$ ;  $p=0,007$ ) and Evd ( $r=-0,412$ ;  $p=0,001$ ) was revealed. Prognostic value of Evd:  $\chi^2$  Wald=7,925 ( $p=0,006$ ); FEV<sub>1</sub>: Wald's  $\chi^2=6,895$  ( $p=0,007$ ); SpO<sub>2</sub>: Wald  $\chi^2=4,264$  ( $p=0,02$ ). The study of the circadian rhythm of arterial stiffness (AR) revealed the highest values in the GOLD groups 2 and 4. In the GOLD 2 group, a significant increase in PWV<sub>ao</sub> and its variability during the daytime, augmentation index (Aix), Aix variability (Aix) and arterial stiffness index were revealed (ASI) at night time. In the GOLD 4 group, higher values of PWV<sub>ao</sub> var. were determined during daytime, and Aix and var. Aix at night time.

**Conclusion.** During the study process it was revealed an increase in vascular wall stiffness and AR circadian rhythm disorder as the severity of COPD progressed. Along with the traditional risk factors for PWV<sub>ao</sub> increase (age, BMI, heart rate, SBP and DBP), the influence of the saturation level and FEV<sub>1</sub> was revealed. The correlation between var. PWV<sub>ao</sub> and Evd, FEV<sub>1</sub> and SpO<sub>2</sub> was determined. The results may indicate a negative effect of COPD functional parameters at AR parameters, which may be one of the reasons for the formation of CVD in patients with COPD.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, vascular wall stiffness, daily profile of vascular wall stiffness, variability of arterial stiffness parameters.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Vysotskaya N.V., Li V.V., Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Dolbin S.S., Timofeeva N.Yu. Vascular wall rigidity in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Therapy*. 2021; 8: 54–64.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.54-64>

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не вызывает сомнения. В соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) 2015 г., исследование состояния сосудистой стенки обладает важной прогностической ценностью при оценке рисков ССЗ [1]. Повышение артериальной ригидности у больных ХОБЛ может быть рассмотрено как системное проявление данного заболевания и выступать одним из механизмов формирования взаимосвязи ХОБЛ и ССЗ [2]. Основными показателями артериальной жесткости служат скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV<sub>ao</sub>) и индекс аугментации (Aix).

Широкомасштабное клиническое исследование SUMMIT продемонстрировало, что повышение PWV<sub>ao</sub> у пациентов с ХОБЛ было независимым предиктором смертности или развития сердечно-сосудистых событий [3]. В ряде исследовательских

работ выявлено негативное влияние ухудшения функциональных показателей легких на параметры артериальной жесткости у пациентов с ХОБЛ [4–16]. Так, в исследовании ARCADE показано повышение PWV<sub>ao</sub> у больных ХОБЛ с признаками умеренной бронхиальной обструкции во всех возрастных группах по сравнению с контрольной группой [12].

Патогенетические механизмы повышения жесткости сосудистой стенки по-прежнему мало изучены. Одним из основных факторов у пациентов с ХОБЛ может выступать гипоксия, которая оказывает опосредованное влияние на увеличение артериальной ригидности через интенсификацию воспалительных и оксидативных процессов [13, 14]. Обсуждаемым остается вопрос о влиянии степени выраженности эмфиземы на изменение параметров жесткости сосудистой стенки. В раннем исследовании McAllister D.A. et al. выявлена взаимосвязь между степенью эмфиземы и повышением жесткости сосудистой стенки [17]. Однако в более поздних работах данная зависимость не подтвердилась [18, 19]. Следует отметить, что в пробле-



мах взаимосвязи жесткости сосудистой стенки и показателей функционального состояния легких у пациентов с ХОБЛ сохраняются определенные противоречия, и этой теме посвящено сравнительно небольшое количество исследований.

Особый интерес представляет оценка изменений параметров артериальной ригидности в течение суток и их вариабельность у данной группы пациентов. Исследовательские работы по этой проблеме носят единичный характер. По мнению отечественных авторов, чрезмерные суточные колебания (аналогично показателям суточного мониторирования артериального давления) и повышение вариабельности показателей жесткости сосудистой стенки могут способствовать развитию ССЗ у больных ХОБЛ [20, 21].

Целью предлагаемого исследования стало изучение параметров жесткости сосудистой стенки, их вариабельности и циркадного ритма с оценкой взаимосвязей с показателями функционального состояния легких у больных ХОБЛ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сравнительное поперечное исследование у 96 больных ХОБЛ проведено на базе государственного амбулаторно-поликлинического учреждения. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Критерии включения

1. Мужчины и женщины в возрасте от 40 до 75 лет.
2. ХОБЛ 1–4-й степеней тяжести (GOLD).
3. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения

1. Стенокардия напряжения.
2. Инфаркт миокарда/острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.
3. Нарушения сердечного ритма.
4. Хроническая сердечная недостаточность.
5. Артериальная гипертензия (АГ) 2–3 степеней.
6. Сахарный диабет 1-го и 2-го типа.
7. Хроническая болезнь почек.
8. Индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.
9. Среднетяжелое/тяжелое обострение ХОБЛ в предшествующие 30 дней.
10. Онкологическое заболевание.

Фармакотерапия ХОБЛ включала использование длительно действующих бронходилататоров (антихолинергических и/или  $\beta_2$ -агонистов); по поводу сопутствующей АГ 1-й степени пациенты получали монокомпонентную терапию ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина I или тиазидными диуретиками.

Всем больным проводились измерения антропометрических параметров (рост, вес, расчет ИМТ по

Кетле), офисного артериального давления (АД) по методу Короткова, уровня холестерина, креатинина и глюкозы в плазме крови натощак.

Для комплексной оценки симптомов и выраженности одышки применялись оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test, CAT) и модифицированная шкала одышки (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mMRC).

Исследование вентиляционной функции легких выполнялось на бодиплетизмографе волюметрического типа Master Lab компании Erich Jeger (Германия) методами спирографии с компьютерным расчетом показателей. Полученные показатели оценивались в соответствии с рекомендациями GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2018 г. Суточная пульсоксиметрия для оценки среднесуточного уровня сатурации проводилась с использованием пульсоксиметра MIROxi (Италия).

Жесткость сосудистой стенки измерялась с помощью диагностической системы BPLab МнСДП-2 Vasotens «Петр Телегин» (Россия). Исследования выполняли в течение 24 ч.

В ходе исследования определялись среднесуточные, дневные и ночные значения PWVao, Aix, индекса ригидности артерий (ASI) и вариабельность данных параметров (вар. PWVao, вар. Aix, вар. ASI) в течение суток.

Анализ данных осуществлялся с помощью статистического пакета программ SPSS 22.0. Перед началом расчетов выполнялась проверка на нормальность распределения посредством двухстороннего критерия согласия Колмогорова–Смирнова и проверка на равенство дисперсий методом Ливена. Большинство выборок не соответствовало критериям нормальности, в связи с чем использовались статистические методы для непараметрических распределений. Для выявления статистических различий между группами сравнения применялся критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей. Проводился множественный корреляционный анализ с поправкой на пол, возраст и АД с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Выполнялась логистическая регрессия, зависимые переменные сводились к дихотомическому типу. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от степени тяжести ХОБЛ были сформированы 4 группы пациентов (табл. 1). При сопоставлении клинико-демографических показателей исследуемых групп установлено статистически значимое повышение возраста у пациентов 2-й группы в сравнении с 1-й и 4-й группами ( $p=0,041$ ;  $p=0,007$  соответственно). Показатели



Таблица 1. Демографические и клиничко-функциональные характеристики исследуемых больных

| Показатель                             | GOLD 1                  | GOLD 2                  | GOLD 3                  | GOLD 4                  | p      | p      | p      | p      | p      | p      |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|  | 1                       | 2                       | 3                       | 4                       | 1-2    | 1-3    | 1-4    | 2-3    | 2-4    | 3-4    |
| Кол-во пациентов, n (%)                | 13 (13,5)               | 38 (39,6)               | 29 (30,2)               | 16 (16,7)               |        |        |        |        |        |        |
| Возраст, лет                           | 59,0<br>[56,0; 61,0]    | 68,0<br>[67,0; 70,0]    | 65,0<br>[60,0; 69,0]    | 61,5<br>[56,0; 64,0]    | 0,041  | 0,010  | ns     | ns     | 0,007  | ns     |
| Мужчины/женщины, n                     | 12/1                    | 27/11                   | 29/0                    | 16/0                    |        |        |        |        |        |        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                 | 24,8<br>[22,6; 28,2]    | 28,55<br>[24,4; 29,1]   | 23,05<br>[19,4; 29,1]   | 22,51<br>[21,4; 25,7]   | ns     | ns     | ns     | 0,015  | 0,003  | ns     |
| Индекс курения, пачка/лет              | 50,0<br>[40,0; 50,0]    | 40,0<br>[15,0; 45,0]    | 50,0<br>[45,0; 75,0]    | 40,00<br>[39,38; 44,0]  | ns     | ns     | ns     | ns     | ns     | ns     |
| ОФВ <sub>1</sub> , процент от должного | 85,5<br>[82,0; 89,0]    | 61,0<br>[52,0; 68,0]    | 43,0<br>[34,0; 46,0]    | 26,0<br>[25,75; 30,0]   | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Емкость вдоха, процент от должного     | 99,6<br>[98,0; 102,0]   | 88,5<br>[84,0; 97,0]    | 69<br>[59,0; 81,0]      | 58,0<br>[50,0; 55,0]    | 0,002  | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,001  |
| SpO <sub>2</sub> , %                   | 96,0<br>[92,6; 96,5]    | 93,55<br>[92,7; 94,8]   | 93,5<br>[92,4; 94,5]    | 92,6<br>[90,3; 93,6]    | ns     | ns     | 0,02   | ns     | ns     | ns     |
| mMRC, баллы                            | 0,0<br>[0,0; 1,0]       | 1,0<br>[1,0; 2,0]       | 1,0<br>[1,0; 1,0]       | 2,0<br>[1,75; 3,0]      | <0,001 | <0,001 | <0,001 | ns     | 0,028  | 0,012  |
| CAT, баллы                             | 13,0<br>[9,3; 21,3]     | 19,0<br>[13,0; 26,0]    | 16,0<br>[13,0; 26,0]    | 25,0<br>[17,0; 32,8]    | ns     | ns     | 0,007  | ns     | 0,039  | 0,004  |
| Обострения ХОБЛ/год, n                 | 1,0<br>[1,0; 2,0]       | 2,0<br>[1,0; 2,5]       | 1,0<br>[1,0; 2,0]       | 2,0<br>[1,0; 2,5]       | 0,03   | ns     | <0,05  | 0,005  | ns     | 0,007  |
| АГ 1 ст., n (%)                        | 4 (30,8)                | 20 (52,6)               | 8 (27,6)                | 5 (31,2)                | ns     | ns     | ns     | ns     | ns     | ns     |
| САД (офисное), мм рт.ст.               | 127,0<br>[121,0; 130,0] | 130,0<br>[128,0; 137,0] | 123,0<br>[118,0; 131,0] | 120,5<br>[110,0; 133,0] | ns     | ns     | ns     | 0,05   | 0,012  | ns     |
| ДАД (офисное), мм рт.ст.               | 82,0<br>[80,0; 84,0]    | 77,0<br>[73,0; 82,0]    | 79,0<br>[76,0; 82,0]    | 72,0<br>[69,0; 75,0]    | ns     | ns     | ns     | ns     | ns     | ns     |
| Глюкоза, ммоль/л                       | 4,8<br>[4,5; 4,8]       | 5,05<br>[4,6; 5,6]      | 4,8<br>[4,5; 5,2]       | 4,9<br>[4,6; 5,3]       | ns     | ns     | ns     | ns     | ns     | ns     |
| Холестерин, ммоль/л                    | 5,2<br>[5,0; 6,9]       | 4,95<br>[4,7; 6,3]      | 4,2<br>[4,1; 6,0]       | 4,9<br>[4,8; 5,2]       | ns     | 0,035  | ns     | 0,001  | ns     | 0,005  |
| ЧСС, уд./мин                           | 77,0<br>[67,0; 80,0]    | 77,0<br>[67,0; 80,0]    | 72,0<br>[68,0; 88,5]    | 82,5<br>[75,5; 89,8]    | ns     | ns     | 0,015  | ns     | 0,008  | 0,023  |

**Примечание:** данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me; K25%; K75%). Расчет достоверности межгрупповых различий (p) проводился с использованием критерия Манна-Уитни; ns – недостоверно. ИМТ – индекс массы тела; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; SpO<sub>2</sub> – среднесуточный уровень сатурации; mMRC – модифицированная шкала одышки (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale); CAT – оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test); АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

возраста у больных 3-й группы значимо превышали параметры 1-й группы (p=0,01). Пациенты 2-й группы имели более высокие значения ИМТ по сравнению с пациентами 3-й и 4-й групп (p=0,015; p=0,003 соответственно).

Кроме закономерных достоверных межгрупповых различий объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), выявлены статистически значимые различия емкости вдоха (Евд), величина которой была минимальной у больных 4-й группы



по сравнению с остальными группами ( $p < 0,001$ ). Среднесуточные показатели пульсоксиметрии ( $SpO_2$ ) в группах носили сопоставимый характер, кроме больных 4-й группы, у которых величина этого показателя была ниже, чем в 1-й группе ( $p=0,02$ ). Выраженность симптомов и одышки, согласно опросникам CAT и mMRC, у пациентов 4-й группы значимо превышала аналогичные показатели 1-й, 2-й и 3-й групп. Максимальная сопоставимая частота обострений ХОБЛ отмечалась во 2-й и 4-й группах, достоверно превышая данные 1-й и 3-й групп.

Показатели систолического артериального давления (САД) в исследуемых группах соответствовали целевому уровню, у больных 2-й группы величина этого параметра достоверно превышала значения в 3-й и 4-й группах ( $p=0,05$ ;  $p=0,012$ ). Показатели индекса курения, уровней глюкозы у изучаемых пациентов не имели достоверных межгрупповых различий. Наиболее высокий уровень холестерина отмечался в 1-й группе, низкий – в 3-й при отсутствии клинически значимого повышения во всех группах. Среднесуточные значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных 4-й группы оказались достоверно выше по сравнению с 1-й, 2-й и 3-й группами ( $p=0,015$ ,  $p=0,008$ ;  $p=0,023$  соответственно).

При проведении суточного мониторинга параметров жесткости сосудистой стенки у больных исследуемых групп было обнаружено повышение  $PWV_{ao}$  по мере усугубления степени тяжести ХОБЛ (табл. 2). Наиболее высокие среднесуточные показатели были выявлены у пациентов 2-й и 4-й групп по сравнению с 1-й группой ( $p=0,016$ ;  $p=0,005$  соответственно). В дневное и ночное время наиболее высокие показатели также отмечались у пациентов 4-й группы по сравнению с 1-й группой ( $p=0,016$ ;  $p=0,02$  соответственно). Среднесуточная вариабельность  $PWV_{ao}$  была выше у пациентов 4-й группы относительно 1-й группы ( $p=0,004$ ). В ночные часы этот показатель был выше у пациентов 4-й группы по сравнению с 1-й и 3-й группами ( $p=0,001$ ;  $p=0,002$  соответственно) и у больных 2-й группы относительно 1-й группы ( $p=0,019$ ).

При анализе межгрупповых различий  $A_{ix}$  среднесуточные и ночные значения у пациентов 4-й группы достоверно превышали показатели 1-й группы ( $p=0,045$ ;  $p=0,025$  соответственно). Достоверные межгрупповые различия  $A_{ix}$  в дневные часы отсутствовали. Среднесуточная, дневная и ночная вариабельность  $A_{ix}$  была достоверно выше у пациентов 4-й группы по сравнению с 1-й группой ( $p=0,047$ ;  $p=0,027$ ;  $p=0,045$  соответственно).

Более высокие среднесуточные показатели ASI выявлены у пациентов 2-й и 4-й групп по сравнению с 1-й группой ( $p=0,037$ ;  $p=0,011$  соответственно). Значения ASI в дневное время у больных

4-й группы в сопоставлении с 1-й и 3-й группами оказались достоверно выше ( $p=0,007$ ;  $p=0,032$  соответственно); в ночное время достоверно более высокие значения этого параметра зафиксированы у пациентов 2-й и 4-й групп относительно 1-й группы ( $p=0,011$ ;  $p=0,004$  соответственно). Вариабельность ASI в 4-й группе превышала значения: а) 1-й, 2-й и 3-й групп ( $p=0,004$ ;  $p=0,024$ ;  $p=0,01$  соответственно) в течение суток; б) 1-й и 3-й групп ( $p=0,005$ ;  $p=0,028$  соответственно) в дневные часы; в) 1-й группы ( $p=0,013$ ) в ночное время.

При исследовании внутригрупповых различий дневных и ночных параметров жесткости сосудистой стенки у больных 1-й группы установлены достоверно более высокие значения вариабельности  $PWV_{ao}$  в дневное время по сравнению с ночным ( $p < 0,001$ ).

У пациентов 2-й группы выявлены наибольшие значения  $PWV_{ao}$  в дневное время по сравнению с ночным ( $p=0,022$ ), а также достоверно более высокие показатели вариабельности  $PWV_{ao}$  в дневное время по сравнению с ночным ( $p=0,005$ ); максимальные значения  $A_{ix}$  и вариабельности  $A_{ix}$  в ночное время по сравнению с дневным ( $p < 0,001$ ;  $p=0,042$  соответственно); достоверно более высокие значения ASI в ночное время по сравнению с дневными ( $p=0,02$ ).

В 3-й группе определялось достоверное превышение  $A_{ix}$  в ночные часы по сравнению с дневными значениями ( $p=0,042$ ). В 4-й группе установлены достоверно более высокие показатели вариабельности  $PWV_{ao}$  в дневное время по сравнению с ночным ( $p < 0,001$ ),  $A_{ix}$  и вариабельности  $A_{ix}$  в ночное время по сравнению с дневным ( $p=0,001$ ;  $p=0,009$  соответственно).

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи среднесуточных показателей мониторинга артериальной ригидности (СМАР) (табл. 3), помимо корреляций с традиционными факторами (возраст, ИМТ, САД, ДАД), обнаружены следующие взаимосвязи: умеренная обратная зависимость  $PWV_{ao}$  с ОФВ1 ( $r=-0,454$ ,  $p < 0,001$ ; рис. 1), умеренная прямая зависимость с ЧСС ( $r=0,523$ ,  $p < 0,001$ ), обратная умеренная зависимость с  $SpO_2$  ( $r=-0,380$ ,  $p=0,004$ ) соответственно (рис. 2). Также выявлена умеренная обратная зависимость вар.  $PWV_{ao}$  с ОФВ1 ( $r=-0,300$ ,  $p=0,007$ ), с Евд ( $r=-0,412$ ,  $p=0,001$ ) (рис. 3) и прямая умеренная взаимосвязь с ЧСС ( $r=0,523$ ,  $p < 0,001$ ). Выявлена умеренная обратная зависимость вариабельности ASI с ОФВ1 ( $r=-0,416$ ,  $p=0,006$ ).

С учетом выявленных корреляционных взаимосвязей для оценки степени влияния функциональных характеристик ХОБЛ на параметры жесткости сосудистой стенки ( $PWV_{ao}$ ) проведена логистическая регрессия. Построена математическая модель с процентом согласия 91,2%, которая,



Таблица 2. Показатели суточного мониторинга сосудистой жесткости у больных исследуемых групп

| Показатель                   | GOLD 1                        | GOLD 2                              | GOLD 3                           | GOLD 4                           | p     | p   | p     | p     | p     | p     |
|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------|-----|-------|-------|-------|-------|
|                              | 1                             | 2                                   | 3                                | 4                                | 1-2   | 1-3 | 1-4   | 2-3   | 2-4   | 3-4   |
| <b>Сутки</b>                 |                               |                                     |                                  |                                  |       |     |       |       |       |       |
| PWV <sub>ao</sub> , м/с      | 10,3 [9,1; 11,4]              | 11,4 [10,3; 13,3]                   | 10,7 [9,2; 11,5]                 | 11,8 [8,8; 12,8]                 | 0,016 | ns  | 0,005 | <0,05 | ns    | <0,05 |
| Вар. PWV <sub>ao</sub> , м/с | 1,0 [0,9; 1,2]                | 1,2 [1,1; 1,2]                      | 1,1 [0,9; 1,5]                   | 1,4 [0,9; 1,9]                   | ns    | ns  | 0,004 | ns    | ns    | ns    |
| Aix, %                       | 23,0 [-29,0; -9,0]            | -5,0 [-22,3; 1,5]                   | -16,0 [-27,5; -0,5]              | 7,5 [-26,0; 10,0]                | <0,01 | ns  | 0,045 | ns    | ns    | <0,05 |
| Вар. Aix, %                  | 22,5 [21,0; 29,0]             | 26,0 [20,0; 31,0]                   | 24,0 [20,5; 28,3]                | 26,0 [23,8; 34,5]                | ns    | ns  | 0,047 | ns    | ns    | ns    |
| ASI, мм рт.ст.               | 144,0 [125,0; 208,0]          | 168,5 [148,0; 177,0]                | 161,0 [147,8; 174,3]             | 173,0 [161,3; 205,5]             | 0,037 | ns  | 0,011 | ns    | ns    | <0,05 |
| Вар. ASI, мм рт.ст.          | 41,0 [29,0; 69,0]             | 50,0 [43,0; 59,0]                   | 49,0 [42,8; 60,0]                | 62,0 [57,0; 67,5]                | ns    | ns  | 0,004 | ns    | 0,024 | 0,01  |
| <b>День</b>                  |                               |                                     |                                  |                                  |       |     |       |       |       |       |
| PWV <sub>ao</sub> , м/с      | 10,6 [9,4; 11,6]              | 11,6 [10,4; 13,2]                   | 10,9 [9,5; 11,7]                 | 12,2 [8,9; 12,9]                 | <0,05 | ns  | 0,016 | ns    | ns    | 0,042 |
| Вар. PWV <sub>ao</sub> , м/с | 1,1 [0,9; 1,3]                | 1,2 [1,1; 1,2]                      | 1,1 [1,0; 1,3]                   | 1,3 [0,9; 1,9]                   | ns    | ns  | ns    | ns    | ns    | ns    |
| Aix, %                       | -31,0 [-33,8; -3,3]           | -20,0 [-32,0; -7,8]                 | -26,0 [-32,5; -20,0]             | -2,0 [-26,0; 5,0]                | ns    | ns  | 0,004 | ns    | 0,032 | ns    |
| Вар. Aix, %                  | 21,0 [20,0; 28,0]             | 23,0 [21,0; 32,0]                   | 22,0 [19,0; 26,3]                | 24,0 [22,0; 28,8]                | ns    | ns  | 0,027 | ns    | ns    | ns    |
| ASI, мм рт.ст.               | 141,0 [124,0; 172,5]          | 163,5 [136,0; 174,0]                | 161,0 [142,0; 169,0]             | 199,0 [158,0; 199,8]             | ns    | ns  | 0,007 | ns    | ns    | 0,032 |
| Вар. ASI, мм рт.ст.          | 40,0 [28,0; 57,0]             | 51,0 [33,0; 62,0]                   | 50,0 [39,8; 63,3]                | 62,0 [57,0; 67,5]                | ns    | ns  | 0,005 | ns    | ns    | 0,028 |
| <b>Ночь</b>                  |                               |                                     |                                  |                                  |       |     |       |       |       |       |
| PWV <sub>ao</sub> , м/с      | 10,0 [8,6; 10,8]              | 10,7 <sup>(7)</sup> [9,6; 12,3]     | 10,0 <sup>(7)</sup> [8,9; 10,7]  | 11,1 [8,7; 12,8]                 | ns    | ns  | 0,02  | ns    | ns    | ns    |
| Вар. PWV <sub>ao</sub> , м/с | 0,6 <sup>(1)</sup> [0,5; 0,7] | 0,9 <sup>(2)</sup> [0,75; 1,125]    | 0,7 <sup>(1)</sup> [0,6; 0,8]    | 1,0 <sup>(1)</sup> [0,6; 1,3]    | 0,019 | ns  | 0,001 | ns    | ns    | 0,002 |
| Aix, %                       | -3,0 [-31,0; 16,0]            | 7,0 <sup>(1)</sup> [-19,0; 32,0]    | 2,0 <sup>(1)</sup> [-9,0; 24,8]  | 18,0 <sup>(2)</sup> [-2,8; 27,0] | ns    | ns  | 0,025 | ns    | ns    | ns    |
| Вар. Aix, %                  | 14,0 [12,0; 19,0]             | 18,0 <sup>(3)</sup> [14,8; 25,0]    | 16,0 <sup>(2)</sup> [13,0; 23,5] | 19,0 <sup>(4)</sup> [14,0; 25,0] | ns    | ns  | 0,045 | ns    | ns    | ns    |
| ASI, мм рт.ст.               | 145,0 [123,5; 221,0]          | 184,0 <sup>(5)</sup> [163,0; 196,0] | 167,0 [154,8; 193,8]             | 192,0 [187,3; 226,3]             | 0,011 | ns  | 0,004 | ns    | ns    | ns    |
| Вар. ASI, мм рт.ст.          | 38,0 [30,0; 54,0]             | 45,0 [38,3; 54,5]                   | 45,0 [38,0; 55,0]                | 56,0 [42,5; 84,0]                | ns    | ns  | 0,013 | ns    | ns    | ns    |

**Примечание:** данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me; K25%; K75%). Расчет достоверности меж- и внутригрупповых различий (p) проводился с использованием критерия Манна-Уитни, внутригрупповые различия между дневными и ночными показателями сосудистой жесткости: <sup>(1)</sup> – p < 0,001;

<sup>(2)</sup> – p = 0,001; <sup>(3)</sup> – p = 0,005; <sup>(4)</sup> – p = 0,009; <sup>(5)</sup> – p = 0,017; <sup>(6)</sup> – p = 0,02; <sup>(7)</sup> – p = 0,022; <sup>(8)</sup> – p = 0,042; ns – недостоверно.

PWV<sub>ao</sub> – скорость распространения пульсовой волны в аорте; вар. PWV<sub>ao</sub> – вариабельность скорости распространения пульсовой волны в аорте; Aix – индекс аугментации; вар. Aix – вариабельность индекса аугментации; ASI – индекс ригидности артерий; вар. ASI – вариабельность индекса ригидности артерий.



Таблица 3. Корреляционная взаимосвязь среднесуточных параметров жесткости сосудистой стенки и клинико-функциональных показателей у исследуемых пациентов

| Показатель          | Возраст, лет |        | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> |        | САД (офисное), мм рт.ст. |        | ДАД (офисное), мм рт.ст. |       | ОФВ <sub>1</sub> , процент от должного |        | Евд, процент от должного |       | SpO <sub>2</sub> , % |       | ЧСС, уд./мин |        |
|---------------------|--------------|--------|------------------------|--------|--------------------------|--------|--------------------------|-------|--|--------|--------------------------|-------|----------------------|-------|--------------|--------|
|                     | r            | p      | r                      | p      | r                        | p      | r                        | p     | r                                      | p      | r                        | p     | r                    | p     | r            | p      |
| PWVao, м/с          | 0,612        | <0,001 | 0,560                  | 0,001  | 0,482                    | 0,004  | 0,254                    | 0,016 | -0,454                                 | <0,001 | ns                       | ns    | -0,380               | 0,004 | 0,523        | <0,001 |
| Вар. PWVao, м/с     | 0,284        | 0,007  | 0,246                  | 0,019  | -0,249                   | 0,018  | 0,255                    | 0,015 | -0,300                                 | 0,007  | -0,412                   | 0,001 | -0,287               | 0,018 | 0,511        | <0,001 |
| Aix, %              | 0,437        | <0,001 | -0,449                 | <0,001 | ns                       | ns     | ns                       | ns    | ns                                     | ns     | ns                       | ns    | ns                   | ns    | ns           | ns     |
| Вар. Aix, %         | 0,280        | 0,006  | 0,244                  | 0,016  | ns                       | ns     | -0,317                   | 0,002 | -0,254                                 | 0,018  | -0,253                   | 0,016 | -0,242               | 0,038 | ns           | ns     |
| ASI, мм рт.ст.      | 0,266        | 0,01   | ns                     | ns     | 0,646                    | <0,001 | 0,245                    | 0,016 | ns                                     | ns     | ns                       | ns    | ns                   | ns    | ns           | ns     |
| Вар. ASI, мм рт.ст. | 0,334        | 0,001  | ns                     | ns     | 0,500                    | <0,001 | -0,202                   | 0,048 | -0,476                                 | 0,006  | ns                       | ns    | -0,240               | 0,039 | 0,251        | 0,015  |

60

**Примечание:** расчет коэффициента корреляции проводился по ранговому методу Спирмена.

PWVao – скорость распространения пульсовой волны в аорте; вар. PWVao – вариабельность скорости распространения пульсовой волны в аорте; Aix – индекс аугментации; вар. Aix – вариабельность индекса аугментации; ASI – индекс ригидности артерий; вар. ASI – вариабельность индекса ригидности артерий; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; Евд – емкость вдоха; SpO<sub>2</sub> – среднесуточный уровень сатурации; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Рис. 1. Взаимосвязь параметра артериальной жесткости – скорости распространения пульсовой волны в аорте (PWVao) – и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) у пациентов исследуемых групп

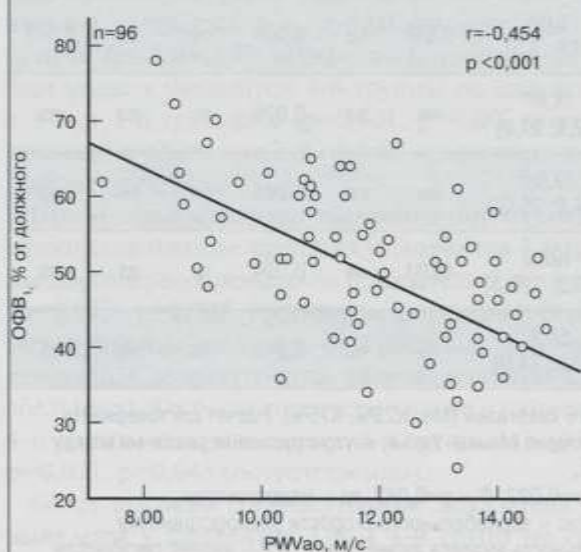
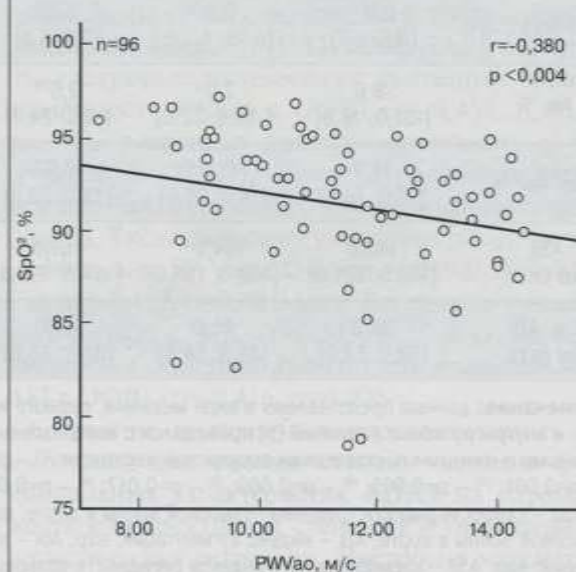
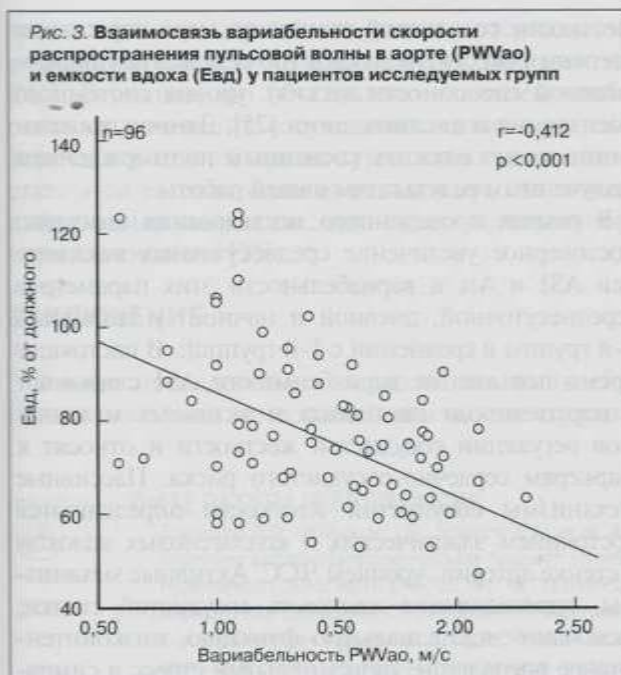


Рис. 2. Взаимосвязь параметра артериальной жесткости – скорости распространения пульсовой волны в аорте (PWVao) – и насыщения артериальной крови кислородом (SpO2) у пациентов исследуемых групп







помимо традиционных факторов (возраст, ИМТ, САД, ДАД), влияющих на показатели жесткости артериальной стенки, включала показатели SpO<sub>2</sub>, ОФВ<sub>1</sub> (табл. 4). Согласно полученным результатам, кроме значимого влияния на PWV<sub>ao</sub> показателей возраста ( $\chi^2$  Вальда=13,196;  $p < 0,001$ ), ИМТ ( $\chi^2$  Вальда=11,466;  $p < 0,001$ ), САД ( $\chi^2$  Вальда=8,624;  $p=0,004$ ), ДАД ( $\chi^2$  Вальда=7,872;  $p=0,004$ ), установлено участие ОФВ<sub>1</sub> ( $\chi^2$  Вальда=7,195;  $p=0,008$ ) и SpO<sub>2</sub> ( $\chi^2$  Вальда=5,624;  $p=0,01$ ). Достоверного влияния Евд на PWV<sub>ao</sub> не обнаружено.

Таблица 4. Регрессионный анализ взаимосвязи функциональных показателей легких, степени гипоксии и скорости распространения пульсовой волны в аорте

| Показатели                             | PWV <sub>ao</sub> , м/с |        |
|--|-------------------------|--------|
|  | $\chi^2$ Вальда         | p      |
| Возраст, лет                           | 13,196                  | <0,001 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                 | 11,466                  | <0,001 |
| САД (офисное), мм рт.ст.               | 8,624                   | 0,004  |
| ДАД (офисное), мм рт.ст.               | 7,872                   | 0,004  |
| ОФВ <sub>1</sub> , процент от должного | 7,195                   | 0,008  |
| SpO <sub>2</sub> , %                   | 5,624                   | 0,01   |

**Примечание:** PWV<sub>ao</sub> – скорость распространения пульсовой волны в аорте; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; SpO<sub>2</sub> – среднесуточный уровень сатурации.

Построена математическая модель для оценки степени влияния вышеперечисленных факторов на варибельность PWV<sub>ao</sub> (табл. 5; процент

согласия модели 86,2%). Получены данные, свидетельствующие о значимом влиянии на варибельность PWV<sub>ao</sub>, кроме ДАД ( $\chi^2$  Вальда=11,384;  $p < 0,001$ ), возраста ( $\chi^2$  Вальда=10,842;  $p < 0,001$ ), ЧСС ( $\chi^2$  Вальда=10,328;  $p < 0,001$ ), САД ( $\chi^2$  Вальда=8,875;  $p=0,003$ ), таких параметров, как Евд ( $\chi^2$  Вальда=7,975;  $p=0,006$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $\chi^2$  Вальда=6,895;  $p=0,007$ ) и SpO<sub>2</sub> ( $\chi^2$  Вальда=4,264;  $p=0,02$ ).

Таблица 5. Регрессионный анализ взаимосвязи функциональных показателей легких, степени гипоксии и варибельности скорости распространения пульсовой волны в аорте

| Показатели                             | Вар. PWV <sub>ao</sub> , м/с |        |
|--|------------------------------|--------|
|  | $\chi^2$ Вальда              | p      |
| ДАД (офисное), мм рт.ст.               | 11,384                       | <0,001 |
| Возраст, лет                           | 10,842                       | <0,001 |
| ЧСС, уд./мин                           | 10,328                       | <0,001 |
| САД (офисное), мм рт.ст.               | 8,875                        | 0,003  |
| Евд, процент от должного               | 7,925                        | 0,006  |
| ОФВ <sub>1</sub> , процент от должного | 6,895                        | 0,007  |
| SpO <sub>2</sub> , %                   | 4,264                        | 0,02   |

**Примечание:** вар. PWV<sub>ao</sub> – варибельность скорости распространения пульсовой волны в аорте; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; Евд – емкость вдоха; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; SpO<sub>2</sub> – среднесуточный уровень сатурации.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показателей жесткости сосудистой стенки у больных ХОБЛ продемонстрировало повышение среднесуточных, дневных и ночных значений PWV<sub>ao</sub> по мере усугубления степени тяжести ХОБЛ. Достоверные различия выявлены у пациентов 4-й группы (GOLD 4) по сравнению с пациентами 1-й (GOLD 1) группы. Полученные результаты согласуются с литературными данными: в исследовании ARCADE повышение PWV<sub>ao</sub> у пациентов с ХОБЛ определялось во всех возрастных группах по сравнению с контрольной группой лиц [12]. В работе Inamoto A. et al. отмечено увеличение PWV<sub>ao</sub> по мере снижения ОФВ<sub>1</sub> [7]. При выполнении корреляционного анализа помимо очевидных взаимосвязей с традиционными предикторами повышения жесткости сосудистой стенки, такими как возраст, ИМТ, ЧСС, САД и ДАД, выявлена умеренная обратная взаимосвязь PWV<sub>ao</sub> с ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,454$ ,  $p < 0,001$ ) и SpO<sub>2</sub> ( $r = -0,380$ ,  $p=0,004$ ).

Результаты проведенной логистической регрессии с предикторной оценкой ОФВ<sub>1</sub> и SpO<sub>2</sub> могут быть расценены как свидетельство в пользу участия



нарушения бронхиальной проходимости и гипоксии в увеличении жесткости сосудистой стенки у больных ХОБЛ, наряду с возрастом, ИМТ, САД и ДАД. Одним из механизмов, объясняющим взаимосвязь повышения жесткости сосудистой стенки и степени бронхиальной обструкции является эластолизис — снижение количества и разрушения эластического компонента как в бронхолегочной системе, так и в сосудах эластического типа [22, 23]. Возрастная инволюция эластина и повышение жесткости коллагена, а также каскады патологических реакций, наиболее значимыми из которых являются воспалительный, протеазный и оксидативный сдвиги, также лежат в основе повышения артериальной ригидности [24]. Немаловажным фактором, оказывающим влияние на жесткость сосудистой стенки у пациентов с ХОБЛ, может служить и степень гипоксии. Полученные результаты согласуются с данными литературы о роли гипоксии в увеличении артериальной жесткости. По мнению отечественных ученых, в ответ на нарастающую степень гипоксии сосуды реагируют комплексом изменений, в результате которых происходит гипертрофия и гиперплазия эндотелия, субэндотелиального слоя, гладкомышечных клеток, а также повышение содержания коллагена [14]. В работе М.А. Макаровой с соавт. подтверждается роль гипоксии в повышении артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ [13].

При оценке среднесуточных и ночных показателей variability PWVao достоверно более высокие значения установлены у пациентов 4-й группы в сравнении с 1-й группой. При анализе факторов, оказывающих влияние на variability PWVao, помимо установленных взаимосвязей с известными предикторами жесткости сосудистой стенки (возраст, ИМТ, ЧСС, САД и ДАД), выявлены корреляционные связи с ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,300$ ,  $p=0,007$ ) и Евд ( $r=-0,412$ ,  $p=0,001$ ). Результаты логистической регрессии подтверждают возможное влияние ОФВ<sub>1</sub>, Евд и SpO<sub>2</sub> на variability PWVao.

Следует отметить, что в нашем исследовании взаимосвязь Евд (как суррогатного маркера легочной гиперинфляции) с абсолютными значениями PWVao не получила подтверждения, что согласуется с данными литературы [18, 19].

С точки зрения отечественных авторов, повышение variability параметров артериальной ригидности, вероятно, играет негативную роль в формировании ССЗ, аналогичную повышению variability САД [21]. Можно предположить, что изменение вар. PWVao является более ранним и более чувствительным показателем, чем абсолютные значения PWVao. Литературные данные о взаимосвязи вар. PWVao и Евд в настоящее время отсутствуют. Несмотря на противоречивые сведения о влиянии степени гиперинфляции и эмфиземы на жесткость сосудистой стенки, в исследовании Roeder M. et al. обнаружено увеличение

жесткости сосудистой стенки по мере нарастания степени тяжести эмфиземы (по результатам диффузионной способности легких), уровня системного воспаления и дислипидемии [25]. Данное исследование может служить косвенным подтверждением полученным результатам нашей работы.

В рамках проведенного исследования выявлено достоверное увеличение среднесуточных показателей ASI и Aix и variability этих параметров (среднесуточной, дневной и ночной) у пациентов 4-й группы в сравнении с 1-й группой. В настоящее время повышение variability ASI связывают с нарушениями пассивных и активных механизмов регуляции сосудистой жесткости и относят к маркерам сердечно-сосудистого риска. Пассивные механизмы сосудистой жесткости определяются состоянием эластических и коллагеновых волокон в стенке артерии, уровнем ЧСС. Активные механизмы, определяющие жесткость сосудистой стенки, включают эндотелиальную функцию, низкоинтенсивное воспаление, окислительный стресс и симпатическую активность [21]. Учитывая ключевую роль воспалительных, окислительных реакций, дисфункции эндотелия и патологической активности симпатической нервной системы в развитии и прогрессировании ХОБЛ, выявленные изменения параметров сосудистой жесткости у пациентов с крайне тяжелой степенью ХОБЛ носят закономерный характер.

При исследовании циркадного ритма артериальной ригидности наиболее выраженные изменения определялись у пациентов 2-й и 4-й групп. У пациентов 2-й группы выявлено значимое повышение PWVao и ее variability в дневные часы, Aix, variability Aix и ASI в ночное время. Полученные результаты во 2-й группе обусловлены преобладанием пациентов пожилого возраста с повышенным ИМТ и АГ по сравнению с остальными группами. У больных 4-й группы наблюдались достоверно более высокие значения variability PWVao в дневное время, Aix и variability Aix в ночное время. Несмотря на крайне скудное количество работ по исследованию циркадного ритма у пациентов с ХОБЛ без сердечно-сосудистой патологии, полученные результаты согласуются с литературными данными отечественных исследователей. Так, в научных работах Н.А. Кароли с соавт. установлено достоверное повышение Aix в ночное время по сравнению с дневным значением у пациентов с ХОБЛ. По мнению авторов, это объясняется меньшим поглощением возвратной пульсовой волны за счет снижения эластических свойств сосудистой стенки вследствие повышения функциональной активности эндотелия в ночное время [26, 27].

Хорошо известно, что именно ночные колебания (недостаточные или повышенные) АД выступают прогностически неблагоприятным фактором развития ССЗ. По-видимому, можно предположить,



что изменения циркадного ритма артериальной ригидности также негативно влияют на развитие ССЗ. Вероятно, это обусловлено наличием необратимых изменений сосудистой стенки, в результате чего в ночное время суток становится недостаточной ее полноценная релаксация, связанная с активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлено повышение ряда показателей жесткости сосуди-

стой стенки и нарушение циркадного ритма артериальной ригидности по мере усугубления степени тяжести ХОБЛ. Наряду с традиционными факторами риска увеличения PWV<sub>ao</sub> (возраст, ИМТ, ЧСС, САД и ДАД) установлено влияние на этот параметр уровня сатурации и ОФВ<sub>1</sub>. Определена взаимосвязь variability PWV<sub>ao</sub> с Евд, ОФВ<sub>1</sub> и SpO<sub>2</sub>. Полученные данные могут свидетельствовать о негативном влиянии функциональных показателей ХОБЛ на показатели артериальной ригидности, что, в свою очередь, может являться одной из причин формирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L. et al. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: A scientific statement from the American Heart Association. *J Hypertension*. 2015; 66(3): 698-722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033.
2. Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2012; 9: 38-42. [Karoli N.A., Dolishnyaya G.R., Rebrov A.P. Arterial rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine*. 2012; 9: 38-42 [In Russ.]].
3. Crim C., Brook R., Anderson J. et al. Pulse wave velocity (PWV) in patients (pts) with moderate COPD and cardiovascular risk: The effect of an inhaled long-acting B2-agonist/corticosteroid (SUMMIT). *Eur Resp J*. 2016; 48: OA3312. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.OA3312.
4. Cinarka H., Kayhan S., Gumus A. et al. Arterial stiffness measured via carotid femoral pulse wave velocity is associated with disease severity in COPD. *Respir Care*. 2014; 59(2): 274-80. doi: 10.4187/respcare.02621.
5. Oda M., Omori H., Onoue A. et al. Association between airflow limitation severity and arterial stiffness as determined by the brachial-ankle pulse wave velocity: A cross-sectional study. *Intern Med*. 2015; 54(20): 2569-75. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3778.
6. Scichilone N., Tuttolomondo A., Maida C. et al. Arterial stiffness in symptomatic smokers with normal lung function. *ERJ Open Res*. 2017; 3(3): 00037-2017. doi: 10.1183/23120541.00037-2017.
7. Inomoto A., Fukuda R., Deguchi J. Relation between respiratory function and arterial stiffness assessed using brachial-ankle pulse wave velocity in healthy workers. *J Phys Ther Sci*. 2017; 29(9): 1664-69. doi: 10.1589/jpts.29.1664.
8. Fisk M., McEnery C., Gale N. et al. Surrogate markers of cardiovascular risk and chronic obstructive pulmonary disease a large case-controlled study. *Hypertension*. 2018; 71(3): 499-506. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10151.
9. Ye C., Younus A., Malik R. et al. Subclinical cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *QJM*. 2017; 110(6): 341-49. doi: 10.1093/qjmed/hcw135.
10. Qvist L., Nilsson U., Johansson V. et al. Central arterial stiffness is increased among subjects with severe and very severe COPD: report from a population-based cohort study. *Eur Clin Respir J*. 2015; 2. doi: 10.3402/ecrj.v2.27023.
11. Li L., Hu B., Gong S. et al. Pulmonary function and arterial stiffness in chronic heart failure. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 5478394. doi: 10.1155/2016/5478394.
12. Gale N.S., Albarrati A.M., Munnery M.M. et al. Aortic pulse wave velocity as a measure of cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease: Two-year follow-up data from the ARCADE study. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(4): 89. doi: 10.3390/medicina55040089.
13. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2013; 3: 36-40. [Makarova M.A., Avdeyev S.N., Chuchalin A.G. Hypoxemia as a potential risk factor of endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2013; 3: 36-40 [In Russ.]]. doi: https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-3-36-40.
14. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертензией. *Пульмонология*. 2015; 1: 50-57. [Gaynitdinova V.V., Avdeyev S.N. Large peripheral vessel remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in hypertension co-morbidity. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2015; 1: 50-57 [In Russ.]]. doi: https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-50-57.
15. Vanfleteren L., Spruit M., Groenen M. et al. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 2014; 43(5): 1306-15. doi: 10.1183/09031936.00169313.
16. Weir-McCall J., Liu-Shiu-Cheong P., Struthers I. et al. Disconnection of pulmonary and systemic arterial stiffness in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 1755-65. doi: 10.2147/COPD.S160077.
17. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176(12): 1208-14. doi: 10.1164/rccm.200707-1080OC.
18. Bhatt S., Cole A., Wells J. et al. Determinants of arterial stiffness in COPD. *BMC Pulm Med*. 2014; 14: 1. doi: 10.1186/1471-2466-14-1.
19. Stone I.S., John L., Petersen S.E., Barnes N.C. Reproducibility of arterial stiffness and wave reflections in chronic obstructive pulmonary disease: The contribution of lung hyperinflation and a comparison of techniques. *Respir Med*. 2013; 107(11): 1700-08. doi: 10.1016/j.rmed.2013.06.008.
20. Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. Суточные показатели артериальной ригидности у мужчин с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. *Клиницист*. 2015; 1: 37-41. [Karoli N.A., Dolishnyaya G.R., Rebrov A.P. 24-hour arterial stiffness values in men with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease concurrent with hypertension. *Klinitsist = The Clinician*. 2015; 1: 37-41 [In Russ.]]. doi: https://doi.org/10.17650/1818-8338-2015-1-37-41.



21. Тарловская Е.И., Мережанова А.А. Суточная вариабельность жесткости артерий пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска. Кардиология. 2018; 115: 47-57. [Tarlovskaia E.I., Merezhanova A.A. Daily variability of arterial stiffness of patients with arterial hypertension depending on the category of cardiovascular risk. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018; 115: 47-57 [In Russ.]]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2489>.
22. Sarkar M. Chronic obstructive pulmonary disease and arterial stiffness. *EMJ Respir*. 2016; 4(1): 114-21.
23. Morgan A., Zakeri R., Quint J. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12: 1753465817750524. doi: [10.1177/1753465817750524](https://doi.org/10.1177/1753465817750524).
24. Оттева Э.Н., Климова Е.В., Гарбузова О.Г. с соавт. Артериальная ригидность – маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая медицина. 2012; 1: 4-12. [Otteva E.N., Klinkova E.V., Garbuzova O.G. et al. Arterial rigidity, a marker of cardiovascular diseases. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2012; 1: 4-12 [In Russ.]].
25. Roeder M., Sievi N., Kohlbrenner D. et al. Arterial stiffness increases over time in relation to lung diffusion capacity: A longitudinal observation study in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15: 177-87. doi: [10.2147/COPD.S234882](https://doi.org/10.2147/COPD.S234882).
26. Кароли Н.А., Зарманбетова О.Т., Ребров А.П. Суточная артериальная ригидность у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и синдромом перекреста «астма-хроническая обструктивная болезнь легких». Сибирский медицинский журнал = The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2017; 4: 41-46. [Karoli N.A., Zarmanbetova O.T., Rebrov A.P. Daily arterial stiffness in patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and «asthma-chronic obstructive pulmonary disease» overlap syndrome. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017; 4: 41-46 [In Russ.]]. doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2017-32-4-41-46>.
27. Кароли Н.А., Зарманбетова О.Т., Ребров А.П. Суточное мониторирование артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой. Архив внутренней медицины. 2019; 4: 301-307. [Karoli N.A., Zarmanbetova O.T., Rebrov A.P. Ambulatory arterial stiffness monitoring in patients with asthma. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archives of Internal Medicine*. 2019; 4: 301-307 [In Russ.]]. doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-4-301-307>.

Поступила/Received: 14.05.2021

Принята в печать/Accepted: 16.06.2021

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Нина Владимировна Высоцкая**, старший лаборант кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 1. Тел.: 8 (916) 941-88-02. E-mail: [nina.smirnova@gmail.com](mailto:nina.smirnova@gmail.com). ORCID: 0000-0002-2991-7854

**Вера Валерьевна Ли**, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Тел.: 8 (916) 509-86-63. E-mail: [vera0212@yandex.ru](mailto:vera0212@yandex.ru). ORCID: 0000-0003-3552-9054

**Владимир Семенович Задюнченко**, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 1. Тел.: 8 (985) 761-74-51. E-mail: [z7vladimir@bk.ru](mailto:z7vladimir@bk.ru). ORCID: 0000-0003-2377-5266

**Татьяна Владимировна Адашева**, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 1. Тел.: 8 (903) 629-46-07. E-mail: [adashtv@mail.ru](mailto:adashtv@mail.ru). ORCID: 0000-0002-3763-8994

**Сергей Сергеевич Долбин**, аспирант кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 1. Тел.: 8 (929) 635-17-34. E-mail: [sdolbin@yandex.ru](mailto:sdolbin@yandex.ru). ORCID: 0000-0002-5064-8118

**Наталья Юрьевна Тимофеева**, к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России. 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Тел.: 8 (917) 558-85-83. E-mail: [nata.timofeeva@mail.com](mailto:nata.timofeeva@mail.com). ORCID: 0000-0002-9315-9533

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Nina V. Vysotskaya**, senior laboratory assistant of the Department of polyclinic therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 107150, Moscow, 39/1 Losinoostrovskaya Str. Tel.: +7 (916) 941-88-02. E-mail: [nina.smirnova@gmail.com](mailto:nina.smirnova@gmail.com). ORCID: 0000-0002-2991-7854

**Vera V. Li**, MD, associate professor, professor of the Department of polyclinic therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 129110, Moscow, 61/2 Shchepkina Str. Tel.: +7 (916) 509-86-63. E-mail: [vera0212@yandex.ru](mailto:vera0212@yandex.ru). ORCID: 0000-0003-3552-9054

**Vladimir S. Zadionchenko**, MD, professor, professor of the Department of polyclinic therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 107150, Moscow, 39/1 Losinoostrovskaya Str. Tel.: +7 (985) 761-74-51. E-mail: [z7vladimir@bk.ru](mailto:z7vladimir@bk.ru). ORCID: 0000-0003-2377-5266

**Tatyana V. Adasheva**, MD, professor, professor of the Department of polyclinic therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 107150, Moscow, 39/1 Losinoostrovskaya Str. Tel.: +7 (903) 629-46-07. E-mail: [adashtv@mail.ru](mailto:adashtv@mail.ru). ORCID: 0000-0002-3763-8994

**Sergei S. Dolbin**, postgraduate student of the Department of polyclinic therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 107150, Moscow, 39/1 Losinoostrovskaya Str. Tel.: +7 (929) 635-17-34. E-mail: [sdolbin@yandex.ru](mailto:sdolbin@yandex.ru). ORCID: 0000-0002-5064-8118

**Natalya Yu. Timofeeva**, PhD, associate professor, associate professor of the Department of polyclinic therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 129110, Moscow, 61/2 Shchepkina Str. Tel.: +7 (917) 558-85-83. E-mail: [nata.timofeeva@mail.com](mailto:nata.timofeeva@mail.com). ORCID: 0000-0002-9315-9533



©Н.Г. Кучеренко, А.Н. Бебех, И.А. Умарова, А.И. Горелов, 2021

## ОДЫШКА И НАРУШЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕХАНИКИ У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ

Н.Г. КУЧЕРЕНКО<sup>1,2</sup>, А.Н. БЕБЕХ<sup>1,2</sup>, И.А. УМАРОВА<sup>1,2</sup>, А.И. ГОРЕЛОВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург



**Аннотация.** Избыток жировой ткани способен значительно ограничивать возможности аппарата внешнего дыхания.

**Цель** – оценить взаимосвязь функциональных показателей внешнего дыхания с наличием и степенью выраженности одышки у больных ожирением, проследить влияние одышки на качество жизни.

**Материал и методы.** Обследовано 45 больных ожирением. Проводилось общеклиническое обследование, функциональное тестирование внешнего дыхания, тест с 6-минутной ходьбой, оценка выраженности одышки с использованием шкалы mMRC и шкалы Борга, оценка качества жизни с использованием опросника SF-36.

**Результаты.** Значительная одышка имела место у большинства обследованных. Установлена связь ее выраженности с результатами функциональных легочных тестов, результатом теста с 6-минутной ходьбой. Продемонстрирована значимая зависимость качества жизни пациентов от индекса одышки.

**Заключение.** Взаимосвязь между одышкой и функциональными показателями внешнего дыхания у больных ожирением, а также значительное влияние нарушений респираторной механики на качество жизни, определяет важность их знания и верификации и диктует необходимость коррекции и предотвращения прогрессирования выявленных расстройств.

**Ключевые слова:** одышка, ожирение, респираторная механика, функция внешнего дыхания, качество жизни.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Н.Г. Кучеренко, А.Н. Бебех, И.А. Умарова, А.И. Горелов. Одышка и нарушения респираторной механики у больных ожирением.

Терапия. 2021; 8: 65–69.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.65-69>

## DYSPNOEA AND RESPIRATORY MECHANICS DISTURBANCES IN OBESITY PATIENTS

KUCHERENKO N.G.<sup>1,2</sup>, BEBEKH A.N.<sup>1,2</sup>, UMAROVA I.A.<sup>1,2</sup>, GORELOV A.I.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg

<sup>2</sup>L.G. Sokolov North-Western Regional Scientific and Clinical Center of FMBA of Russia, Saint Petersburg

**Abstract.** An excess of adipose tissue can significantly limit the capabilities of the external respiration apparatus.

**Aim** of the study is to estimate the correlation between functional indicators of external respiration and the presence and severity of dyspnoea in obese patients, check up the influence of dyspnoea at the life quality of patients.

**Material and methods.** 45 obese patients were examined. A general clinical examination, external respiration functional testing, 6-minute walk test, an estimation of dyspnea severity using the mMRC and Borg scales, and estimation of life quality by means of the SF-36 questionnaire use were carried out.

**Results.** The majority of the surveyed had a significant shortness of breath. A correlation of its intensity and functional pulmonary tests results, the result of a test with a 6-minute walk was foxed. A significant dependence of the life quality of patients at the dyspnoea index was demonstrated.



**Conclusion.** Correlation between dyspnoea and functional parameters of external respiration in obese patients, as well as the significant influence of respiratory mechanics disorders at the life quality, determines the importance of their understanding and verification and dictates the need of correction and prevention of the progression of the identified disorders.

**Key words:** dyspnoea, obesity, respiratory mechanics, external respiration function, life quality.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Kucherenko N.G., Bebekh A.N., Umarova I.A., Gorelov A.I. Dyspnoea and respiratory mechanics disturbances in obesity patients.

Therapy. 2021; 8: 65–69.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.65-69>

## ВВЕДЕНИЕ

За последние 30 лет распространенность ожирения в мире увеличилась втрое. Средний индекс массы тела (ИМТ) продолжает увеличиваться по всему миру. В 2016 г. 13% взрослого населения планеты были больны ожирением, а к 2030 г., согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), этот показатель увеличится более чем в 2 раза [1, 2].

Пациенты с ожирением характеризуются более низким качеством жизни по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела. Качество жизни служит интегральным показателем состояния здоровья. При ожирении его снижение обусловлено как нарушением физического функционирования и коморбидностью, так и психоэмоциональными и социальными причинами [3, 4].

Основным ограничением для физической активности больных ожирением становится одышка, выступающая причиной снижения толерантности к физическим нагрузкам различной интенсивности. Одышка характерна для большинства больных ожирением: она встречается примерно в 80% случаев [5–7].

Избыток жировой ткани способен значительно ограничивать возможности аппарата внешнего дыхания. К появлению одышки у таких пациентов ведет целый ряд факторов, главным из которых представляется механическое воздействие на грудную клетку. При ожирении снижается податливость ее стенок, происходит уменьшение легочных объемов, развиваются нарушения респираторной механики по рестриктивному типу. Повышенная нагрузка на диафрагму и перерастяжение ее мышечных волокон могут вызывать утомление и дисфункцию дыхательной мускулатуры [8–12]. В этих условиях ухудшается вентиляция в нижних отделах легких, возникает нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, дыхательный объем уменьшается, а частота дыхания возрастает [13].

Для больных ожирением в целом характерны гиподинамия и детренированность в сочетании с большим минутным потреблением кислорода и повышенной работой дыхательной мускулатуры [9, 10]. Несоответствие запроса со стороны дыхательного

центра возможностям аппарата внешнего дыхания влечет за собой появление чувства одышки.

Следует отметить, что в положении лежа одышка может усиливаться вследствие возрастающего давления абдоминального жира на диафрагму в горизонтальном положении; в этом случае пациент стремится находиться в положении, близком к ортопноэ.

Избыточному весу часто сопутствуют венозная недостаточность и лимфостаз, обуславливающие наличие отеков нижних конечностей. Попытка объяснить эти симптомы нередко приводит к гипердиагностике сердечной недостаточности у больных ожирением и избыточному назначению диуретиков [14]. Хотя явления сердечной недостаточности встречаются достаточно часто при повышенном ИМТ [15], распространенность одышки у таких пациентов значительно выше. Так, по данным Marik P.E. et al., среди больных, госпитализированных в стационар с явлениями дыхательной недостаточности, развившейся вследствие ожирения, 86% ранее ошибочно проводилось лечение застойной сердечной недостаточности мочегонными препаратами, а более 75% необоснованно получали средства для лечения обструктивных заболеваний легких.

Изменение функциональных показателей внешнего дыхания и развитие рестриктивных нарушений у людей с избыточным весом взаимосвязано с выраженностью ожирения. Описана обратная зависимость между значением окружности талии и легочными объемами, жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [11, 16, 17].

Спирометрические показатели могут оставаться в пределах нормальных значений, особенно при ожирении 1–2 степени [18, 19]. В то же время даже при «умеренном» ожирении для большинства больных характерно снижение резервного объема выдоха (PO<sub>выд</sub>) и функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ). Эта зависимость описана как наиболее последовательная [20, 21]. Общая емкость легких (ОЕЛ) и остаточный объем легких (ООЛ) на ранних стадиях изменяются минимально, их взаимосвязь с ИМТ не столь заметна [20].



Сложное взаимодействие между нарушениями механики дыхания, утомлением дыхательных мышц и снижением центрального респираторного стимула, усугубляемым на фоне часто сопутствующих ожирению нарушений дыхания во сне, способны приводить к хронической вентиляционной дыхательной недостаточности. Декомпенсация же последней является потенциально жизнеугрожающим состоянием [22, 23].

**Цель исследования** – провести оценку функциональных показателей внешнего дыхания у больных ожирением, оценить их взаимосвязь с наличием и степенью выраженности одышки, проследить влияние одышки на качество жизни.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 45 больных ожирением (27 мужчин и 18 женщин) с ИМТ от 34,7 до 72,7 кг/м<sup>2</sup> (средний показатель 49 кг/м<sup>2</sup>). Средний возраст исследуемых составил 48 лет.

Всем участникам проводилось общеклиническое обследование. В рамках инструментальных исследований выполнялось функциональное тестирование внешнего дыхания, включающее спирографию, бодиплетизмографию и исследование диффузионной способности легких.

Проводился тест с 6-минутной ходьбой с оценкой дистанции, гемодинамических показателей, пульсоксиметрии и выраженности одышки до и после выполнения теста.

Выраженность одышки оценивалась по шкале modified Medical Research Council Scale (mMRC) в баллах от 0 до 4 и по шкале Борга в баллах от 0 до 10 до и после теста с 6-минутной ходьбой.

Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36, который содержит 36 вопросов, составляющих 8 шкал (ответы на вопросы выражаются в баллах от 0 до 100, большее количество баллов по каждой шкале соответствует более высокому уровню качества жизни).

В ходе анализа данных для оценки достоверности различий функциональных показателей в зависимости от выраженности одышки больные были разделены на группы пациентов без выраженной одышки (0–1 баллов по mMRC) и со значимой одышкой (2–4 балла по mMRC).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы MS Excel, взаимосвязь и сила корреляционной связи между характеристиками определялись по коэффициенту корреляции, достоверность различий между группами оценивалась по t-тесту Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Одышка наблюдалась у большинства обследованных – 39 пациентов (87%). Степень одышки

была различной. Так, у более половины участников – 23 (51%) человека – наблюдалась значительно выраженная одышка (2–4 балла по mMRC). Из них 2 балла по mMRC имели 8 (18%), 3 балла – 10 (22%), 4 балла – 5 пациентов (11%). Жалобы на одышку отсутствовали (0 баллов по mMRC) у 6 участников исследования (13%).

Разброс данных, полученных по результатам функционального тестирования легких, лежал в пределах от нормальных значений до величин, характеризующих резкие рестриктивные нарушения механики дыхания. Наиболее значимо были изменены  $PO_{\text{выд}}$  (42,5±35,7) и ФОЕ (68,5±15,9).

Группу участников с выраженной одышкой составляли пациенты с более высокими значениями ИМТ (средний показатель 51,7 против 46,6 у больных с 0–1 баллами по mMRC;  $p < 0,05$ ), статистически значимо меньшими спирографическими показателями (ЖЕЛ 75%±19 против 92%±14,9, ФЖЕЛ 70%±24 против 90%±13,9,  $ОФВ_1$  70%±23 против 91%±14,9;  $p < 0,05$ ) и более низкими легочными объемами (ФОЕ 63%±13,8 против 72%±16,5, ОЕЛ 76%±13,8 и 93%±13,8;  $p < 0,05$ ). Установлено наличие зависимости между одышкой и результатами функциональных легочных тестов, при этом наиболее значимая корреляция (отрицательная линейная связь средней силы) получена между выраженностью одышки и значениями ОЕЛ (коэффициент корреляции -0,6493), ЖЕЛ (-0,5535), ФЖЕЛ (-0,6238),  $ОФВ_1$  (-0,5856), а также показателями диффузионной способности легких (-0,5525) и альвеолярного объема (-0,5525).

Значения индекса одышки отрицательно влияли на результаты теста с 6-минутной ходьбой: выявлена сильная обратная корреляционная связь между индексом одышки и дистанцией, пройденной во время теста (коэффициент корреляции -0,788), обратная зависимость средней силы между индексом mMRC и результатами предтестовой (-0,55) и нагрузочной (-0,67) пульсоксиметрии. Продемонстрирована прямая корреляционная зависимость средней силы между индексом mMRC и показателями одышки после ходьбы, оцененной с помощью шкалы одышки Борга (коэффициент корреляции 0,66).

Наиболее существенным и важным представляется наличие значимой зависимости между индексом одышки и качеством жизни пациентов, а именно коэффициентом физического компонента здоровья и физического функционирования: сильная обратная линейная связь между индексом mMRC и физическим компонентом здоровья (коэффициент корреляции -0,7314), индексом mMRC и физическим функционированием (коэффициент корреляции -0,8316). Группа со значимой одышкой (2 и более баллов по mMRC) характеризовалась более низкими показателями качества жизни, причем характеризующими как



физическое, так и психическое функционирование ( $p < 0,01$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения механики дыхания имеют место у большинства больных ожирением. Наиболее часто при ожирении определяется снижение  $PO_{\text{выд}}$  и ФОЕ, а наибольшее значение для возникновения одышки имеет уменьшение показателей ОЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>.

Тесная взаимосвязь между выраженностью одышки и качеством жизни больных ожирением с учетом высокой ее распространенности требует рассматривать одышку как одно из наиболее значимых проявлений болезни.

Зависимость между одышкой и функциональными показателями внешнего дыхания определяет целесообразность включения функциональных легочных тестов в обследование таких пациентов.

Снижение качества жизни больных вследствие нарушенной респираторной механики диктует необходимость коррекции и предотвращения прогрессирования выявленных нарушений. С учетом их взаимосвязи с выраженностью ожирения следует добиваться снижения массы тела больного, включения его в программы по снижению веса и отслеживанию их результатов, побуждению пациента к физическим тренировкам.

Проблема одышки, как и проблема ожирения, является междисциплинарной. Необходим тщательный анализ предъявляемых больным жалоб и детальное его обследование. Знание и верификация характерных для ожирения нарушений респираторной механики позволит избежать гипердиагностики сердечно-сосудистой патологии и заболеваний органов дыхания, а также обеспечить наиболее корректное лечение конкретного пациента.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature*. 2019; 569(7755): 260–64. doi: 10.1038/s41586-019-1171-x.
2. Euro.who.int. Russian Federation. 2015. URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/countrywork/russian-federation2> (date of access – 02.10.2015).
3. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в клинической медицине. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2006; 1: 91–99. [Novik A.A., Ionova T.I. Research on the quality of life in clinical medicine. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. 2006; 1: 91–99 (In Russ.).]
4. Тераева А. И. Качество жизни пациентов, страдающих избыточным весом и ожирением: результаты социологического анализа. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013; 7: 1027–1030. [Тераева А.И. Quality of life of overweight and obese patients: results of sociological analysis. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Internet Medical Bulletin. 2013; 7: 1027–1030 (In Russ.).]
5. O'Donnell C.P., Holguin F., Dixon A.E. Pulmonary physiology and pathophysiology in obesity. *J Appl Physiol* (1985). 2010; 108(1): 197–98. doi: 10.1152/jappphysiol.01208.2009.
6. Bernhardt V., Babb T.G. Weight loss reduces dyspnea on exertion in obese women. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014; 204 :86–92. doi: 10.1016/j.resp.2014.09.004.
7. Пшеннова В.С., Ежова И.С., Ххир Бек М., Александров О.В. Состояние респираторной системы при ожирении. ПМЖ. 2012; 4: 6–11. [Pshennova V.S., Ezhova I.S., Khir Beck M., Aleksandrov O.V. The respiratory system condition under obesity. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal. 2012; 4: 6–11 (In Russ.).]
8. Sharp J.T., Henry J.P., Sweany S.K. et al. Effects of mass loading the respiratory system in man. *J Appl Physiol*. 1964; 19: 959–66. doi: 10.1152/jappl.1964.19.5.959.
9. Mokhlesi B., Tulaimat A., Parthasarathy S. Oxygen for obesity hypoventilation syndrome: A double-edged sword? *Chest*. 2011; 139(5): 975–77. doi: 10.1378/chest.10-2858.
10. Sharp J.T., Henry J.P., Sweany S.K. et al. The total work of breathing in normal and obese men. *J Clin Invest*. 1964; 43(4): 728–39. doi: 10.1172/JCI104957.
11. Бойков В.А., Кобыякова О.С., Деев И.А. с соавт. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением. Бюллетень сибирской медицины. 2013; 1: 86–92. [Boikov V.A., Kobyakova O.S., Deev I.A. et al. State of respiratory function in patients with obesity. Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine. 2013; 12 (1): 86–92 (In Russ.).]
12. Sood A. Altered resting and exercise respiratory physiology in obesity. *Clin Chest Med*. 2009; 30(3): 445–54, vii. doi: 10.1016/j.ccm.2009.05.003.
13. Antoine M., Katyal N., Bollu P.C. Ventilation obesity-hypoventilation syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. July 10, 2020.
14. Manthous C.A., Mokhlesi B. Avoiding management errors in patients with obesity hypoventilation syndrome. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(1): 109–14. doi: 10.1513/AnnalsATS.201508-562OT.
15. Попова, И.Р., Драпкина, О.М. Роль ожирения в развитии хронической сердечной недостаточности. Лечебное дело. 2012; 3: 68–73. [Popova, I.R., Drapkina O.M. Obesity and chronic heart failure. Lechebnoe delo = General Medicine. 2012; 3: 68–73 (In Russ.).]
16. Lessard A., Almeras N., Turcotte H. et al. Adiposity and pulmonary function: relationship with body fat distribution and systemic inflammation. *Clin Invest Med*. 2011;34(2): 64–70. doi: 10.25011/cim.v34i1.15102.
17. Saxena Y., Sidhwani G., Upmanyu R. Abdominal obesity and pulmonary functions in young Indian adults: a prospective study. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2009; 53(4): 318–26.
18. Chau E.H., Mokhlesi B., Chung F. Obesity hypoventilation syndrome and anesthesia. *Sleep Med Clin*. 2013; 8(1): 135–47. doi: 10.1016/j.jsmc.2012.11.006.



19. Magnani K.L., Cataneo A.J. Respiratory muscle strength in obese individuals and influence of upper-body fat distribution. *Sao Paulo Med J.* 2007; 125(4): 215–19. doi: 10.1590/s1516-31802007000400004.
20. Jones R.L., Nzekwu M.M. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest.* 2006; 130(3): 827–33. doi: 10.1378/chest.130.3.827.
21. Pelosi P., Croci M., Ravagnan I. et al. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg.* 1998; 87(3): 654–60. doi: 10.1097/0000539-199809000-00031.
22. Carrol D. A peculiar type of cardiopulmonary failure associated with obesity. *Am J Med.* 1956; 21(5): 819–24. doi: 10.1016/0002-9343(56)90095-x.
23. El-Soth A., Sikka P., Bozkanat E. et al. Morbid obesity in the medical ICU. *Chest.* 2001; 120(6): 1989–97. doi: 10.1378/chest.120.6.1989.

Поступила/Received: 02.09.2021

Принята в печать/Accepted: 20.09.2021



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Наталья Григорьевна Кучеренко**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, зав. терапевтическим отделением ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России. Адрес: 195267, г. Санкт-Петербург, ул. Ушинского д. 2, к. 1. E-mail: nataliadoc@mail.ru

**Антон Николаевич Бебех**, аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач-терапевт ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России. Адрес: 195267, г. Санкт-Петербург, Гражданский пр., д. 110, к. 4, кв. 190. E-mail: vizier3@yandex.ru

**Ирина Арслановна Умарова**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, руководитель Центра респираторной терапии и сомнологии ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России. Адрес: 199178, Большой пр-т Васильевского острова, д. 85. E-mail: iumarova@mail.ru

**Александр Игоревич Горелов**, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный терапевт ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России. Адрес: 194214, г. Санкт-Петербург, пр. Тореца д. 112, к. 1. E-mail: prof.gorelov@mail.ru

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Natalia G. Kucherenko**, PhD, associate professor of the Department of hospital therapy and cardiology named after M.S. Kushakovskiy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Department of therapy, L.G. Sokolov North-Western Regional Scientific and Clinical Center of FMBA of Russia. Address: 195267, Saint Petersburg, 2/1 Ushinskogo Str. E-mail: nataliadoc@mail.ru

**Anton N. Bebekh**, postgraduate student of the Department of hospital therapy and cardiology named after M.S. Kushakovskiy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, therapist of L.G. Sokolov North-Western Regional Scientific and Clinical Center of FMBA of Russia. Address: 195267, Saint Petersburg, 110/4 Grazhdansky prospect Str. E-mail: vizier3@yandex.ru

**Irina A. Umarova**, PhD, associate professor of the Department of hospital therapy and cardiology named after M.S. Kushakovskiy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Center for respiratory therapy and somnology, L.G. Sokolov North-Western Regional Scientific and Clinical Center of FMBA of Russia. Address: 199178, 85 Bolshoy prospect Vasilevskogo ostrova Str. E-mail: iumarova@mail.ru

**Alexander I. Gorelov**, MD, professor, professor of the Department of hospital therapy and cardiology named after M.S. Kushakovskiy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, chief therapist of L.G. Sokolov North-Western Regional Scientific and Clinical Center of FMBA of Russia. Address: 194214, St. Petersburg, 112/1 Toreza Drive. E-mail: prof.gorelov@mail.ru



© Н.Д. Кобзева, 2021

# ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СОСУДИСТЫХ БАСЕЙНОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ ФАТАЛЬНЫХ И НЕФАТАЛЬНЫХ СОБЫТИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Н.Д. КОБЗЕВА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону



**Аннотация.** На сегодняшний день нет окончательного мнения по поводу прогностической значимости факторов риска в оценке тяжести прогноза пациентов с мультифокальным атеросклерозом и отсутствуют надежные инструменты его оценки.

**Цель исследования** – изучение влияния атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов на отдаленные исходы в ходе 3-летнего проспективного наблюдения.

**Материал и методы.** В исследование вошли 519 пациентов с поражением различных сосудистых бассейнов, находившихся на лечении в профильных отделениях, из них 360 (69,4%) мужчин и 159 (30,6%) женщин. Средний возраст обследованных больных составил  $60,0 \pm 8,7$  лет.

**Результаты.** В ходе исследования установлено, что по мере повышения количества пораженных сосудистых бассейнов возрастала вероятность развития фатальных и нефатальных случаев инфаркта миокарда, фатальных случаев сердечной недостаточности.

**Заключение.** Предложена оригинальная модель, которая может быть использована с целью прогнозирования риска сосудистых событий в отдаленном периоде.

**Ключевые слова:** мультифокальный атеросклероз, атеросклероз почечных артерий, атеросклероз сонных артерий, фатальные и нефатальные сосудистые события.

**Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Н.Д. Кобзева. Особенности влияния атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов на риск развития фатальных и нефатальных событий в отдаленном периоде.

Терапия. 2021; 8: 70–75.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.70-75>

## FEATURES OF THE INFLUENCE OF ATHEROSCLEROTIC DAMAGE OF VARIOUS VASCULAR BASINS ON THE RISK OF DEVELOPMENT OF FATAL AND NON-FATAL EVENTS IN A LONG PERIOD

KOBZEVA N.D.

Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Rostov-on-Don

**Abstract.** To date, there is no final opinion on the prognostic significance of risk factors in assessing the severity of the prognosis of patients with multifocal atherosclerosis, and there are no reliable tools for its assessment.

**Aim:** to study the effect of atherosclerotic lesions of various vascular regions on long-term outcomes during a 3-year prospective follow-up.

**Material and methods.** The study included 519 patients with lesions of various vascular basins, who were treated in specialized departments, of whom 360 (69,4%) were men, 159 (30,6%) were women.



The average age of the examined patients was  $60,0 \pm 8,7$  years.

**Results.** The study demonstrated that as the number of affected vascular pools increased, the likelihood of developing fatal and non-fatal cases of myocardial infarction and fatal cases of heart failure increased.

**Conclusions.** An original model is proposed that can be used to predict the risk of vascular events in the long term.

**Key words:** multifocal atherosclerosis, renal artery atherosclerosis, carotid atherosclerosis, fatal and non-fatal vascular events.

**The author declares no conflict of interests.**

**For citation:** Kobzeva N.D. Features of the influence of atherosclerotic damage of various vascular basins on the risk of development of fatal and non-fatal events in a long period.

Therapy. 2021; 8: 70–75

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.70-75>

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в основе понимания процессов развития сердечно-сосудистых заболеваний лежит концепция сердечно-сосудистого, кардио-церебрального и почечного континуума [1].

Сердечно-сосудистый континуум – это цепь взаимосвязанных изменений в кардиоваскулярной системе вследствие воздействия традиционных факторов риска (артериальной гипертонии, сахарного диабета, дислипидемии, ожирения, курения и др.) через постепенное возникновение и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, гипертрофии левого желудочка, ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) до развития сердечной недостаточности (СН) и летального исхода [2].

Атеросклероз как системное заболевание поражает в той или иной степени все артериальные бассейны [3]. Сочетанное атеросклеротическое поражение нескольких сосудистых регионов, как правило, протекает с более выраженной клинической картиной, характеризуется неблагоприятным прогнозом, а лечение, в том числе оперативное, сопряжено с повышенным риском возникновения осложнений и летальности. Кроме того, доказано, что перенесенный эпизод атеротромбоза в несколько раз увеличивает риск развития последующих ишемических событий не только в ранее пораженной, но и других сосудистых областях. Известно, что больные с атеросклеротическим поражением двух и более артериальных бассейнов – наиболее тяжелая категория пациентов как в плане диагностики, так и выбора тактики адекватного консервативного и хирургического лечения [4].

Прогрессирование патологии увеличивает риск сердечно-сосудистых и неврологических осложнений у этой категории пациентов, а детальная оценка степени атеросклеротического поражения сосудов позволяет определить суммарный риск развития кардиоваскулярных событий [5]. Однако на сегодняшний день нет окончательного мнения

по поводу прогностической значимости факторов риска в оценке тяжести прогноза пациентов с мультифокальным атеросклерозом и отсутствуют надежные инструменты его оценки [6].

**Целью данного исследования** стало изучение влияния атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов на отдаленные исходы в ходе 3-летнего проспективного наблюдения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 519 пациентов с поражением различных сосудистых бассейнов, находившихся на лечении в профильных отделениях ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», из них 360 (69,4%) мужчин и 159 (30,6%) женщин. Средний возраст обследованных составил  $60,0 \pm 8,7$  лет.

Всем пациентам были выполнены стандартные биохимические исследования, включающие оценку показателей липидного обмена (общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, индекса атерогенности, триглицеридов), уровня креатинина, мочевины. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формулам MDRD и СКД-ЕPI.

Комплекс инструментальных исследований включал регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, Холтеровское мониторирование ЭКГ, ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца, почек, сонных сосудов, коронароангиографию (КАГ) для оценки степени поражения коронарных сосудов, ангиографию почечных, сонных и артерий нижних конечностей.

Второй этап работы включал проспективное наблюдение за пациентами в течение 3 лет с оценкой конечных точек.

Статистический анализ полученных результатов осуществлялся с помощью набора прикладных статистических программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). С целью оценки типа распре-



деления данных применяли анализ Колмогорова–Смирнова, при значениях  $p > 0,05$  распределение считали не отличающимся от нормального.

Описательную статистику проводили с определением следующих особенностей: данные представляли в виде  $M \pm SD$  ( $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение) при нормальном распределении и в виде  $Me (Q1; Q3)$  ( $Me$  – медиана,  $Q1$  и  $Q3$  – первый и третий квартили) при ненормальном распределении. При нормальном распределении выборки при сравнении двух независимых выборок использовали критерий Стьюдента, а при отличии от нормального – критерии Манна–Уитни и  $\chi^2$  или тест Левена с определением  $F$ . Также применялся логистический регрессионный анализ с расчетом относительных рисков (ОР) и определением  $\chi^2$ . Связь считалась статистически значимой при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-лабораторные показатели пациентов, включенных в группу обследования, приведены в *таблице 1*.

Согласно полученным данным, поражение одного сосудистого бассейна встречалось у 258 больных (49,5%), двух – у 170 пациентов (32,8%), трех – у 85 (16,5%), четырех – у 6 пациентов (1,2%).

Анализ полученного фактического материала позволил выявить наиболее часто встречающиеся комбинации атеросклеротического поражения:

- коронарные артерии + почечные артерии – 82 пациента (15,9%);
- коронарные артерии + брахиоцефальные артерии – 70 (13,4 %);
- коронарные артерии + артерии нижних конечностей – 5 (0,9%);
- артерии нижних конечностей + брахиоцефальные артерии – 12 (2,3%);
- брахиоцефальные артерии + почечные артерии – 2 (0,4%);
- коронарные артерии + брахиоцефальные артерии + артерии нижних конечностей – 77 (14,8%);
- брахиоцефальные артерии + артерии нижних конечностей + почечные артерии – 2 больных (0,4%);
- коронарные артерии + брахиоцефальные артерии + почечные артерии – 7 (1,3%);
- коронарные артерии + брахиоцефальные артерии + артерии нижних конечностей + почечные артерии – 6 (1,2%).

В ходе исследования нами был проведен логистический регрессионный анализ влияния числа поражения сосудистых бассейнов на конечные точки исследования, результаты которого представлены в *таблице 2*.

Было убедительно продемонстрировано, что по мере повышения количества пораженных сосуди-

стых бассейнов возрастала вероятность развития фатальных и нефатальных случаев инфаркта миокарда, фатальных случаев сердечной недостаточности. В целом возрастало количество эпизодов нефатальных и фатальных сосудистых событий как в течение одного года, так и последующего 2- и 3-летнего наблюдения.

На основе формул, полученных в ходе логистического регрессионного анализа, была составлена оригинальная номограмма оценки риска развития конечных точек, позволяющая прогнозировать возможные фатальные и нефатальные сосудистые события (*табл. 3*).

При поражении одного сосудистого бассейна величина риска развития фатального и нефатального инфаркта миокарда составляла 6%, притом что в случае атеросклеротического процесса в трех сосудистых бассейнах представленный риск составлял 24%.

При поражении одного сосудистого бассейна риск развития любого сосудистого события в тече-

Таблица 1. Значения клинико-лабораторных показателей в группе обследования

| Показатель   | Значение $M \pm SD$ ,<br>$Me (Q1; Q3)$ |
|--|--|
| Возраст, лет   | 60,0 ± 8,7                             |
| Возраст дебюта артериальной гипертензии, лет                   | 50,5 (45; 55)                          |
| Длительность артериальной гипертензии, лет                     | 8,0 (5,0; 15,0)                        |
| САД, мм рт.ст.   | 130,0 (130; 145)                       |
| ДАД, мм рт.ст.   | 80,0 (80; 90)                          |
| ПД, мм рт.ст.  | 50,0 (50; 60)                          |
| HbA1c, %   | 8,15 ± 2,18                            |
| Длительность сахарного диабета, лет                            | 5,0 (2,0; 10,0)                        |
| Возраст дебюта сахарного диабета, лет                          | 55,0 (50; 61)                          |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>   | 28,6 (25,7; 31,7)                      |
| Возраст дебюта острого нарушения мозгового кровообращения, лет | 57,0 (52; 63)                          |
| Возраст дебюта острого инфаркта миокарда, лет                  | 55,0 (49; 62,5)                        |
| Длительность стенокардии, лет                                  | 3,5 (1,0; 7,0)                         |
| Возраст дебюта стенокардии, лет                                | 55,0 (50; 62)                          |
| ОХС, ммоль/л   | 4,74 (3,96; 5,69)                      |
| ХС ЛПВП, ммоль/л   | 1,09 ± 0,29                            |
| ХС ЛПНП, ммоль/л   | 3,67 (3,0; 4,73)                       |
| Индекс атерогенности   | 3,7 (2,66; 4,59)                       |
| ТГ, ммоль/л  | 1,49 (1,17; 2,19)                      |
| Глюкоза крови, ммоль/л   | 5,3 (4,8; 6,1)                         |
| Креатинин, мкмоль/л  | 90,0 (79; 102)                         |
| Мочевина, ммоль/л  | 5,6 (4,5; 7,0)                         |
| СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>                       | 73,9 ± 18,2                            |
| СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>                          | 74,3 ± 19,2                            |

**Примечание:** САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПД – пульсовое давление; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды.



Таблица 2. Вероятность развития сердечно-сосудистого или иного события в зависимости от числа пораженных сосудистых бассейнов

| Показатель                                 | B0    | Estimate | OR (ratio) | x2    | p      |
|--|-------|----------|------------|-------|--------|
| Госпитализация по причине ХБП              | -4,7  | 0,63     | 4,55       | 2,68  | 0,10   |
| ХБП нефатальная                            | -5,06 | 0,62     | 6,48       | 1,96  | 0,17   |
| ХБП фатальная                              | -6,03 | 0,62     | 6,39       | 0,74  | 0,38   |
| ХБП  | -4,84 | 0,63     | 6,55       | 2,44  | 0,11   |
| Госпитализация по причине стенокардии      | -3,17 | -0,17    | 0,59       | 0,19  | 0,66   |
| Транзиторная ишемическая атака             | -4,35 | 0,60     | 6,24       | 3,28  | 0,07   |
| Инсульт нефатальный                        | -3,57 | 0,28     | 2,30       | 0,77  | 0,37   |
| Инсульт фатальный                          | -4,80 | 0,62     | 6,41       | 2,39  | 0,12   |
| Инсульт                                    | -3,40 | 0,39     | 3,22       | 2,24  | 0,13   |
| Инфаркт миокарда                           | -3,47 | 0,77     | 10,07      | 15,26 | <0,001 |
| Инфаркт миокарда нефатальный               | -4,93 | 1,03     | 22,26      | 12,3  | <0,001 |
| Инфаркт миокарда фатальный                 | -3,42 | 0,47     | 4,11       | 3,98  | 0,044  |
| Сердечная недостаточность                  | -2,10 | -0,86    | 0,07       | 3,63  | 0,05   |
| Сердечная недостаточность нефатальная      | -2,68 | -0,61    | 0,16       | 1,63  | 0,20   |
| Сердечная недостаточность фатальная        | 20,0  | -24,0    | 0,0001     | 4,03  | 0,044  |
| Ампутация н. конечности                    | -10,9 | 2,12     | 590,6      | 2,92  | 0,08   |
| Нефатальные сосудистые события             | -2,35 | 0,53     | 4,94       | 10,9  | <0,001 |
| Фатальные сосудистые события               | -2,93 | 0,43     | 3,66       | 4,34  | 0,037  |
| Нефатальные + фатальные сосудистые события | -1,96 | 0,62     | 6,51       | 18,9  | <0,001 |
| Сосудистое событие в течение 1 года        | -4,94 | 0,95     | 17,5       | 6,36  | 0,011  |
| Сосудистое событие в течение 2 лет         | -2,85 | 0,73     | 8,84       | 14,7  | 0,001  |
| Сосудистое событие в течение 3 лет         | -2,54 | 0,48     | 4,21       | 5,95  | 0,015  |

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек.

ние двух лет равнялся 11%, при поражении двух возрастал до 20%, а вот при атеросклеротическом поражении трех сосудистых бассейнов обсуждаемый риск достигал уже 35%.

Таблица 3. Номограмма оценки риска развития сердечно-сосудистых и иных событий в зависимости от количества пораженных сосудистых бассейнов

| Событие                                  | Число пораженных сосудистых бассейнов |    |    |
|--|---------------------------------------|----|----|
|  | 1                                     | 2  | 3  |
| Фатальный и нефатальный инфаркт миокарда | 6                                     | 15 | 24 |
| Нефатальный инфаркт миокарда             | 3                                     | 5  | 16 |
| Фатальный инфаркт миокарда               | 5                                     | 9  | 14 |
| Фатальная сердечная недостаточность      | 3                                     | 2  | 1  |
| Нефатальные сосудистые события           | 16                                    | 22 | 34 |
| Фатальные сосудистые события             | 8                                     | 12 | 18 |
| Сосудистое событие в течение 1 года      | 3                                     | 5  | 12 |
| Сосудистое событие в течение 2 лет       | 11                                    | 20 | 35 |
| Сосудистое событие в течение 3 лет       | 12                                    | 18 | 24 |

По данным литературы, поражение единственного артериального бассейна – достаточно редкое явление; как правило, на практике встречаются больные с сочетанным атеросклеротическим процессом различных сосудистых бассейнов [7].

Отмечена особая группа больных с гемодинамически значимым стенозом двух и более сосудистых бассейнов, для которой достаточно сложен выбор оптимальной лечебной стратегии и непредсказуем отдаленный прогноз [8]. По информации ряда авторов, встречаемость мультифокального атеросклероза (МФА) колеблется в пределах от 5,6 до 94% [9].

Такие большие различия объясняются тем, что для выявления МФА использовались разнообразные учетные критерии поражения сосудистых бассейнов, в работах оценивались пациенты с нестандартизированным сердечно-сосудистым риском: группы больных были различны по гендерным особенностям, возрастным критериям и формам основного заболевания [10].

В исследовании Aqel R.A. пациентам была выполнена тотальная ангиография магистральных артериальных бассейнов. Поражение магистральных артерий нижних конечностей регистрировалось в 56% случаев, брахиоцефальных – у 16% [11].

Согласно проведенному исследованию, поражение одного сосудистого бассейна встречалось у 258 больных (49,5%), двух – у 170 пациентов (32,8%), трех – у 85 (16,5%), четырех – у 6 (1,2%).



Согласно результатам исследования Стіқи М.Н., у пациентов с ранее выявленным атеросклеротическим поражением илеофemorального сегмента артерий нижних конечностей вероятность развития фатального события возрастает в 3,2 раза по сравнению с больными без атеросклеротического процесса, а возможность смерти вследствие острого коронарного синдрома – в 6 раз [12]. В работе Слатовой Л.Н. было отмечено, что у лиц с инфарктом миокарда и разнообразными клиническими проявлениями МФА заметно ухудшался ранний прогноз заболевания. Так, при летальном исходе в раннем периоде инфаркта у всех больных были верифицированы признаки МФА на аутопсии. У данной категории пациентов был выявлен ряд общих клинически признаков – возраст, коморбидность (особенно это касается сопутствующей хронической болезни почек), большая тяжесть коронарного атеросклероза. Все эти факторы вполне могут определять более неблагоприятный отдаленный прогноз у больных обсуждаемых клинических групп [13].

В ходе настоящего исследования был выполнен анализ влияния количества пораженных сосуди-

стых бассейнов на риск развития фатальных и нефатальных сосудистых событий. Предложенная по результатам исследования оригинальная математическая модель наглядно продемонстрировала, что риск развития сосудистых событий, как фатальных, так и нефатальных, возрастал по мере количества пораженных сосудистых бассейнов в течение первого, второго и третьего года наблюдения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы была проведена оценка распространенности и характера влияния патологического процесса на возможный прогностический риск. Выполнен логистический регрессионный анализ в отношении возможного развития сердечно-сосудистого или иного события в зависимости от числа пораженных сосудистых бассейнов. Разработана номограмма для оценки риска развития фатальных и нефатальных сосудистых событий в отдаленном периоде, которая может быть использована с целью прогнозирования конечных точек.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation*. 2006; 114 (25): 2871–91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655761.
2. Копылов В.Ю. Изменение функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев у лиц с дислипидемией на фоне ожирения, осложненного сахарным диабетом 2-го типа, при приеме симвастатина в аспекте кардиоренального синдрома. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 2: 26–32. [Kopylov V.Yu. Changes in the functional state of the epithelium of the proximal renal tubules in individuals with dyslipidemia associated with obesity complications of type 2 diabetes, when taking simvastatin, in the aspect of cardio-renal syndrome. *Ateroskleroz i dislipidemii = Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020; 2: 26–32 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0004>.
3. Wilson D.P., Jacobson T.A., Jones P.H. et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2019; 13(3): 374–92. doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.010.
4. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. с соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 1: 7–40. [Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Ateroskleroz i dislipidemii = Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020; 1: 7–40 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>.
5. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. с соавт. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 6: 123–130. [Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D. et al. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018; 6: 123–130 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>.
6. Jang J.J., Bhapkar M., Coles A. et al. PROMISE Investigators. Predictive model for high-risk coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019; 12(2): e007940. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.007940.
7. Tang W., Shen X., Li H. et al. The independent and incremental value of ultrasound carotid plaque length to predict the presence and severity of coronary artery disease: analysis from the carotid plaque length prospective registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020; 21(4): 389–96. doi: 10.1093/ehjci/jez304.
8. Langsted A., Nordestgaard B.G. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology*. 2019; 51(2): 131–41. doi: 10.1016/j.pathol.2018.09.062.
9. Кобзева Н.Д., Терентьев В.П., Батюшин М.М., Гасанов М.З. Влияние стеноза почечных артерий в комплексе с другими факторами на риск развития фатальных и нефатальных сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. *Терапия*. 2018; 3: 60–65. [Kobzeva N.D., Terentiev V.P., Batyushin M.M., Gasanov M.Z. The effect of renal artery stenosis in combination with other risk factors on fatal and nonfatal vascular events in patients with ACS. *Terapiya = Therapy*. 2018; 3: 60–65 (In Russ.)].
10. Слатова Л.Н., Щукин Ю.В., Шилияева Н.В. Особенности течения острого коронарного синдрома у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Кардиология: от науки – к практике: материалы Российского национального конгресса кардиологов* (г. С.-Петербург, 25–27 сент. 2013 г.). С-Пб. 2013; 503 с. [Slatova L.N., Shchukin Yu.V., Shilyaeva N.V. Features of the course of acute coronary syndrome in patients with multifocal atherosclerosis. *Cardiology: from science to practice: materials of the Russian National Congress of Cardiology* (Saint Petersburg, 25–27 September 2013). Saint Petersburg. 2013; 503 pp. (In Russ.)].



11. Ahmed A., Nampoory M.R., Sheikh M., Johny K.V. Renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease in Kuwait Med Princ Pract. 2005; 14(6): 386–89. doi: 10.1159/000088110.
12. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; 37(27): 2129–200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
13. Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Пахарукова М.Ю., Мордавинов В.А. Клиническая характеристика и проявления мультифокального атеросклероза у больных ИБС различных возрастных групп. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 4: 36–43. [Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O., Pakharukova M.Yu., Mordvinov V.A. Clinical sings and symptoms of polyvascular disease in coronary artery disease patients of different age groups. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017; 4: 36–43 [in Russ.]]. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-36-43>.

Поступила/Received: 28.09.2021

Принята в печать/Accepted: 18.10.2021



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Наталья Дмитриевна Кобзева**, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: kobzeva.nataliya1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3390-2452

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Natalia D. Kobzeva**, PhD, assistant at the Department of internal medicine No. 1, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhicevansky Lane. E-mail: kobzeva.nataliya1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3390-2452



© Коллектив авторов

## ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СОСУДОВ И ЭНДОТЕЛИАЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М.А. УМЕТОВ<sup>1</sup>, И.А. ХАКУШЕВА<sup>1,2</sup>, М.Р. АККАЕВА<sup>1</sup>, М.А. ТАМАЗОВА<sup>1</sup>, А.З. САНОВА<sup>1</sup>, Д.М. ХАКУЛОВА<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный медицинский университет им. Х.М. Бербекова», г. Нальчик  
<sup>2</sup>ГБУЗ «Кардиологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, г. Нальчик

**Аннотация.** Несмотря на значительные успехи в лечении артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), смертность от этих нозологий остается высокой.

**Цель** – сравнение влияния бисопролола и небиволола в сочетании с фиксированной тройной комбинацией [амлодипин + периндоприл + индапамид] на клиническое течение АГ 2-й и 3-й степеней и ИБС II и III функционального класса, функциональное состояние артериальной ригидности, эндотелия, лодыжечно-плечевого индекса, сосудистого возраста у соответствующих пациентов.

**Материал и методы.** В исследование вошли 67 пациентов с неконтролируемой АГ с уровнем систолического артериального давления (АД)  $\geq 160$  мм рт.ст. и/или диастолического АД  $\geq 90$  мм рт.ст. в сочетании со стабильной стенокардией напряжения, принимавших на момент начала исследования два антигипертензивных препарата. В зависимости от проводимой терапии участники были разделены на две группы: I – 34 человека, получавших бисопролол по 5–10 мг/сут; II – 33 человека, принимавших небиволол в дозе 5–10 мг/сут. Все пациенты также получали фиксированную комбинацию амлодипин + индапамид + периндоприл.

**Результаты.** Применение фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла в сочетании с небивололом оказывает выраженное гипотензивное действие в отношении периферического и центрального АД, замедляет процессы ремоделирования сосудов путем улучшения параметров артериальной ригидности, сосудистого возраста, показателя функции эндотелия. Это указывает на улучшение состояния упруго-эластических свойств артериальной стенки и ведет к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление небиволола к фиксированной комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл приводит к эффективному снижению частоты сердечных сокращений, улучшению параметров артериальной ригидности и показателя функции эндотелия, повышению приверженности и увеличению толерантности к физической нагрузке.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, артериальная ригидность, центральное аортальное давление, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, сосудистый возраст, лодыжечно-плечевой индекс.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** М.А. Уметов, И.А. Хакушева, М.Р. Аккаева, М.А. Тамазова, А.З. Санова, Д.М. Хакулова. Влияние комплексной медикаментозной терапии на структурно-функциональные свойства сосудов и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.

Терапия. 2021; 8: 76–83.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.76-83>



# INFLUENCE OF COMPLEX DRUG THERAPY ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF VESSELS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ISCHEMIC HEART DISEASE

UMETOV M.A.<sup>1</sup>, KHAKUASHEVA I.A.<sup>1,2</sup>, AKKAEVA M.R.<sup>1</sup>, TAMAZOVA M.A.<sup>1</sup>, SANOVA A.Z.<sup>1</sup>, KHAKULOVA D.M.

<sup>1</sup>Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik

<sup>2</sup>Cardiological Dispensary of the Ministry of Healthcare of Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik

**Abstract.** Despite significant advances in the treatment of arterial hypertension (AH) and ischemic heart disease (IHD), mortality from these diseases remains high.

**Purpose:** to compare the effect of bisoprolol and nebivolol in combination with a fixed combination (amlodipine + perindopril + indapamide) on the clinical course, functional state of arterial stiffness, endothelium, ankle-brachial index, vascular age in patients with AH of 2 and 3 degrees and IHD II and III functional classes.

**Material and methods.** The study included 67 patients with uncontrolled AH with a systolic blood pressure (BP) level of  $\geq 160$  mmHg and/or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg in combination with stable exertional angina, who were taking two antihypertensive drugs at the start of the study. Depending on the therapy, the participants were divided into two groups: I – 34 people who received bisoprolol 5–10 mg/day; II – 33 people who took nebivolol at a dose of 5–10 mg/day. All patients also received a fixed combination of amlodipine + indapamide + perindopril.

**Results.** The use of a fixed combination of amlodipine, indapamide and perindopril in combination with the beta-blocker nebivolol has a pronounced hypotensive effect on the level of peripheral and central arterial pressure, slows down the processes of vascular remodeling by improving the parameters of arterial stiffness, vascular age, endothelial function indicator, which indicates an improvement in the state of elasticity - the elastic properties of the arterial wall and leads to a decrease in the risk of developing cardiovascular complications.

**Conclusion.** The results obtained indicate that the addition of nebivolol to the fixed combination amlodipine + indapamide + perindopril leads to an effective decrease in heart rate, improved parameters of arterial stiffness and endothelial function, increased adherence and increased exercise tolerance.

**Key words:** endothelial dysfunction, arterial stiffness, central aortic pressure, pulse wave velocity, augmentation index, vascular age, ankle-brachial index.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Umetov M.A., Khakuasheva I.A., Akkaeva M.R., Tamazova M.A., Sanova A.Z., Khakulova D.M. Influence of complex drug therapy on structural and functional properties of vessels and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Therapy*. 2021; 8: 76–83.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.76-83>

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи в лечении артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), смертность от этих нозологий остается высокой [1]. Так, в Европе ежегодно умирает более 4 млн человек от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при этом на долю ИБС приходится 45% смертей [2].

По международным данным, в период с 1993 до 2013 г. распространенность ИБС возросла на 65% [3]. В соответствии с результатами много-

центрового исследования ЭССЕ-РФ (эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации), встречаемость АГ в России составляет 44% [3].

В национальном регистре PINNACLE, в котором оценивалось качество лечения больных с ИБС, необходимую терапию из 4 классов лекарственных средств (ингибитор АПФ/блокатор рецепторов ангиотензина II, бета-блокатор, статин, антиагрегант) получало только 45% человек. Было доказано, что высокая приверженность к терапии обеспечивает улучшение прогноза [4].



Вопрос о прогностической значимости рева­скуляризации миокарда у пациентов со ста­бильной ИБС исследуется уже достаточно давно. Большинство проведенных исследований (COURAGE, BARI 2D, ORBITA, ISCHEMIA) показало, что плановая рева­скуляризация не сни­жает риск инфаркта миокарда (ИМ) и смерти. Полученные данные свидетельствуют о том, что механическое расширение сосуда не может решить проблему распространенного атеросклероза с периодическим усилением воспаления и разрыва­ми капсулы [5–9].

Таким образом, перечисленные факты требу­ют проведения индивидуального и комплексного подхода к лечению пациентов с АГ в сочетании с ИБС.

Артериальная ригидность с основными факто­рами риска АГ и ИБС вносит серьезный вклад в раз­витие и прогрессирование этих заболеваний [10]. Ее принято оценивать с помощью скорости рас­пространения пульсовой волны (СРПВ) и индекса аугментации (ИА) [11]. Многочисленные иссле­дования, посвященные прогностическому значе­нию СРПВ, показали, что этот показатель можно использовать как независимый фактор риска ССЗ и сердечно-сосудистых катастроф [12]. В связи с этим определение СРПВ было включено в реко­мендации Европейского общества по гиперто­нии и Европейского кардиологического общества, выпущенные в 2018 г. СРПВ более 10 м/с принято считать субклиническим признаком поражения сосудов [13].

Один из важных модифицируемых факторов развития ССЗ – нехронологический (сосудистый) возраст человека. Исследование функционального состояния артериальной стенки является наи­более объективным параметром при оценке хро­нологического (биологического) возраста. Этот факт диктует необходимость изучения механиз­мов сосудистого старения для совершенствования терапевтических подходов к лечению пациентов и внедрения методики исследования в широкую клиническую практику [14].

Исследования, проводившиеся с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), продемон­стрировали эффективность использования этого показателя для диагностики гемодинамически значимых заболеваний артерий нижних конеч­ностей. Было установлено, что значение ЛПИ менее 0,9 служит независимым предиктором таких осложнений, как нестабильная стенокардия и нефатальный инфаркт. Специфичность метода определения ЛПИ в выявлении заболеваний пери­ферических артерий достигает 95% [15].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) выступает главным механизмом в развитии атеросклероза при ИБС и в то же время может приводить к раз­рыву атеросклеротической бляшки через механизм

увеличения напряжения сдвига и вазоконстрик­ции [12]. К основным проявлениям ЭД относятся снижение синтеза и усиление деградации оксида азота (NO), повышенная выработка эндотелием эндотелина-1 (ЭТ-1) и других вазоконстриктор­ных веществ. В ответ на это эндотелий начина­ет продуцировать вазоконстрикторы, агреганты и коагулянты. В связи с этим становится возмож­ным запуск атеросклеротических процессов, раз­витие АГ, ИБС с осложнениями в виде инсульта, инфаркта миокарда [16].

Для современной кардиологии большое значе­ние имеет ранняя диагностика процессов ремо­делирования сердца артериальной стенки на ста­дии нарушения функции при АГ в сочетании с ИБС, когда патологические процессы обратимы и не приводят к развитию выраженных структур­ных изменений. Особенно важно выявлять ЭД, поскольку ее определение не включено в перечень обязательных методов исследования. При этом ЭД служит важнейшим субклиническим маркером ССЗ.

Согласно отечественным и международным рекомендациям по ведению пациентов с АГ в сочетании с ИБС, необходимо придерживаться строго контроля уровня артериального давления (АД). В европейских рекомендациях по лечению АГ (2018) у пациентов с АГ и ИБС моложе 65 лет необходимо достижение целевого уровня систолического АД (САД) в диапазоне 120–129 мм рт.ст. с учетом его хорошей переносимости, при этом снижение этого показателя менее 120 мм рт.ст. не рекомендовано. В свою очередь, больным старше 65 лет рекомендован целевой уровень САД в диа­пазоне 130–139 мм рт.ст. Для всех больных с АГ целевой уровень диастолического АД (ДАД), неза­висимо от наличия сопутствующей ИБС и возрас­та пациентов, должен составлять 70–79 мм рт.ст. [2, 17, 18].

В метаанализе 2016 г. было показано, что сниже­ние САД на 10 мм рт.ст. уменьшает риск сердечно-сосудистых событий на 20%, ИБС – на 17%, моз­гового инсульта – на 27%, сердечной недостаточ­ности – на 28%, общей смертности – на 13% [5].

Любопытны результаты недавно завершившего­ся российского многоцентрового обсервационного исследования ТРИКОЛОР (Применение Тройной фиксированной комбинации в лечении артери­альной гипертензии – возможность эффективно­го контроля артериального давления при исполь­зовании комбинированной антигипертензивной те­рапии), основной целью которого была оцен­ка антигипертензивной эффективности тройной фиксированной комбинации амлодипин + инда­памид + периндоприла аргинин, ее влияния на суточный профиль АД, переносимость и приверженность к терапии в условиях реальной клини­ческой практики. Через 3 мес наблюдения у участ-



ников исследования отмечалось статистически значимое снижение среднего уровня САД и ДАД на 33,5 и 14,3 мм рт.ст. соответственно ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов, достигших уровня АД  $< 140/90$  мм рт.ст. в течение указанного срока, достигла 93,4%. Также у пациентов, получавших фиксированную комбинацию амлодипин + индапамид + периндоприла аргинин, наблюдалось увеличение приверженности к лечению с 18,8 до 49,0% [19].

**Целью нашего исследования** стало сравнение влияния бисопролола и небиволола в сочетании с фиксированной комбинацией (амлодипин + периндоприл + индапамид) на клиническое течение АГ 2-й и 3-й степеней и ИБС II и III функциональных классов, функциональное состояние артериальной ригидности, эндотелия, ЛПИ, сосудистый возраст у соответствующих пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено открытое рандомизированное клиническое параллельное исследование 67 пациентов с неконтролируемой АГ с уровнем САД  $\geq 160$  мм рт.ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст. (по данным измерения офисного АД или суточного мониторинга АД) в сочетании со стабильной стенокардией напряжения (ССН), принимавших на момент начала исследования два антигипертензивных препарата. В зависимости от проводимой терапии участники были разделены на две группы:

- I группа – 34 человека, получавших бета-блокатор бисопролол (Конкор®, «Мерк КГаА», Германия) по 5–10 мг/сут;
- II группа – 33 человека, принимавших бета-блокатор небиволол (Небилет®, «Берлин-Хеми», Германия) в дозе 5–10 мг/сут.

В качестве антигипертензивной терапии пациентам обеих групп была назначена тройная фиксированная комбинация амлодипин + индапамид + периндоприл (Триплиksam®, «Лаборатория Сервье», Франция). Дозировка подбиралась в соответствии с клинической ситуацией, стадией АГ и инструкцией по применению лекарственного средства. Пациенты обеих групп принимали антиагрегантные препараты и статины.

Средняя длительность АГ у участников исследования составила  $13,7 \pm 7,2$  лет, ИБС –  $5,7 \pm 2,2$  лет. Всем пациентам до включения в исследование и до назначения терапии проводили клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования (электрокардиографию, эхокардиографию, объемную сфигмографию, компьютерную фотоплетизмографию).

Критериями включения служили лица обоего пола в возрасте от 40 до 79 лет, доказанная ИБС и неконтролируемая АГ с уровнем САД  $\geq 160$  мм рт.ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст., подтвержденная на двух визитах.

В ходе исследования изучались результаты применения антигипертензивных препаратов у больных АГ в сочетании с ИБС с точки зрения влияния на структурно-функциональные свойства артерий и ЭД.

Диагноз АГ устанавливался по анамнестическим данным и результатам офисного измерения АД при трехкратном приеме врача. Определение степени АГ проводили согласно актуальным рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО).

Диагноз ИБС устанавливался на основании следующих данных: стеноз более 50% коронарных артерий по данным коронароангиографии (КАГ); перенесенный в анамнезе документированный инфаркт миокарда; положительный результат неинвазивной нагрузочной пробы (тредмил-тест) на выявление коронарной ишемии; документированная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии; реваскуляризационные вмешательства на двух и более коронарных артериях (более 3 мес назад).

Терапия пациентов с неконтролируемой АГ и ИБС выполнялась по клиническому протоколу диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением в соответствии с действующими рекомендациями РКО и европейскими рекомендациями.

Исследуемые показатели у этой категории лиц определялись дважды: при включении в исследование и спустя 12 нед проводимой терапии.

Включенные в исследование пациенты неадекватно лечились антигипертензивными препаратами любых других групп или не достигали целевых цифр АД. В связи с этим им в качестве антигипертензивной терапии назначили тройную фиксированную комбинацию амлодипина, индапамид и периндоприла в дозе 5/1,25/5 мг. В дальнейшем оценивалась эффективность терапии, при необходимости дозу увеличивали до максимальной.

К критериям исключения относились тяжелые ССЗ (острый инфаркт миокарда и инсульт в течение 6 мес, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность III–IV функциональных классов (по NYHA), фракция выброса  $< 40\%$ , сложные нарушения ритма и проводимости сердца, симптоматическая АГ, тяжелые клапанные пороки, выраженный атеросклероз сосудов нижних конечностей); тяжелая сопутствующая патология; непереносимость или противопоказания к амлодипину, периндоприлу, индапамиду, бисопрололу и небивололу; беременность и кормление грудью.

Все пациенты проходили общеклиническое обследование. Все исследования выполнялись дважды – исходно и через 12 нед терапии.

Пациентам всех групп проводилась объемная сфигмография с помощью прибора VPLab («Петр Телегин», Россия) с технологией Vasotens для оцен-



ки ремоделирования сосудистой стенки до и после начала терапии. Осуществлялось измерение следующих офисных параметров артериальной ригидности:

- САД (мм рт.ст.);
- ДАД (мм рт.ст.);
- среднее САД (срСАД, мм рт.ст.);
- пульсовое давление (ПАД, мм рт.ст.);
- скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте (м/с);
- индекс аугментации (Aix, %);
- максимальная скорость нарастания АД в плечевой артерии (dP/dt, мм рт.ст.);
- ЛПИ;
- центральное САД в аорте (мм рт.ст.);
- центральное ДАД в аорте (мм рт.ст.);
- среднее ДАД в аорте (мм рт.ст.);
- ПАД в аорте (мм рт.ст.);
- частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин);
- сосудистый возраст (годы).

Для оценки функции эндотелия делалась проба с реактивной гиперемией с использованием компьютерной фотоплетизмографии (ФПГ) при помощи аппарата «Элдар» ЗАО «Инженерно-медицинский центр» («Новые приборы», Россия) с программным обеспечением Eldar-Endo.

Величина показателя функции эндотелия (ПФЭ) может варьироваться в пределах от -10 до +50%. При ПФЭ более 20% считается, что функция эндотелия сохранена. Если данный показатель составляет менее 20%, но более 10%, то функция эндотелия снижена, отрицательные значения ПФЭ свидетельствуют о выраженной ЭД.

Измерение офисных значений АД, ЧСС, оценку нежелательных явлений проводили на ежемесячном амбулаторном визите.

Лечение в рамках исследования осуществляли без отмывочного периода с сохранением полного объема ранее назначенной терапии.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 10.0. Рассчитывались средние арифметические и среднеквадратичные отклонения исследуемых величин и ошибки репрезентативности. Нормальное распределение полученных данных представлялось в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя арифметическая исследуемых величин,  $m$  – ошибка репрезентативности. Разницу показателей в группах оценивали по t-критерию Стьюдента. Критическим считался уровень значимости различия  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*. Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим характеристикам, биохимическим показателям крови.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

| Показатель                                     | I группа<br>(бисопролол +<br>фиксированная<br>комбинация<br>амлодипин +<br>индаламид +<br>периндоприл),<br>n=34 | II группа<br>(небиволол +<br>фиксированная<br>комбинация<br>амлодипин +<br>индаламид +<br>периндоприл),<br>n=33 |
|--|---|---|
| Средний возраст, лет                           | 57,8±4,3  | 58,2±2,3  |
| Продолжительность<br>АГ, лет                   | 13,7±7,2  | 15,2±4,2  |
| Продолжительность<br>ИБС, лет                  | 5,7±2,2   | 4,7±2,4   |
| Курящие лица, n                                | 12 (50%)  | 9 (39,1%)   |
| Индекс массы тела,<br>кг/м <sup>2</sup>        | 27,7±0,6  | 29,4±4,2  |
| Окружность талии, см                           | 108,3±9,4   | 110,5±6,2   |
| Глюкоза, ммоль/л                               | 4,39±1,21   | 4,2±0,40  |
| Общий холестерин,<br>ммоль/л                   | 5,11±1,62   | 5,43±1,38   |
| ХС ЛНП, ммоль/л                                | 3,23±1,04   | 3,41±0,86   |
| ХС ЛВП, ммоль/л                                | 1,11±0,37   | 1,36±0,36   |
| СКФ по СКД-ЕРІ, мл/<br>мин/1,73 м <sup>2</sup> | 55,45±11,47   | 54,32±11,52   |

**Примечание:** АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

В *таблице 2* представлена динамика уровней САД и ДАД у обследуемых лиц. При анализе офисных показателей средних и максимальных значений САД и ДАД после проведенной 12-недельной терапии снижение АД наблюдалось в обеих группах. В I группе динамика САД составила -6,6±5,3 мм рт.ст., во II группе аналогичный показатель был равен -8,2±4,2 мм рт.ст. ( $p=0,038$ ). Динамика ДАД в группах составила -6±0,9 и -7±2,5 мм рт.ст. соответственно ( $p=0,007$ ).

Офисная ЧСС в I и II группах снизилась на 14,3±5,1 и 15,9±8,1 уд./мин соответственно ( $p \geq 0,05$ ).

Оба типа терапии уменьшали центральное САД в аорте и центральное ДАД в аорте ( $p < 0,01$ ). СРПВ в аорте и в плечевой артерии достоверно снижалась во II группе, получавшей небиволол: с 11,3±3,10 до 9,4±1,81 мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ). В I группе (бисопролол) данный показатель уменьшился с 11,87±1,10 до 10,9±2,02 мм рт.ст. ( $p \geq 0,01$ ; *табл. 3*).

В исследуемых группах не было выявлено достоверных различий в снижении Aix. В группе небиволола наблюдалась тенденция к снижению этого параметра: с -19,4±3,8 до -35,2 ±2,5% ( $p < 0,01$ ). Также во II достоверно снижался сосудистый возраст – с 60,2±7,7 до 52,4±9,3 лет ( $p < 0,01$ ).



Величина ЛПИ в обеих группах достоверно не изменилась.

Динамика ПФЭ при первом исследовании имела отрицательные значения или близкие к нулю в обеих исследуемых группах (табл. 4). На фоне проводимого лечения ПФЭ возрос во II группе с  $-3,8 \pm 1,6$  до  $6,0 \pm 0,3$  % ( $p=0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования нами были получены данные, указывающие на достижение целевого уровня АД в обеих группах терапии. При этом 100% целевого уровня АД достигнуто не было. Полученные результаты согласуются с итогами крупных исследований PAINT и PIANIST, где у пациентов высокого риска на фоне тройной фиксированной комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл целевые уровни были достигнуты в 76 и 72,1% соответственно [20, 21].

По результатам исследования на фоне приема указанной тройной фиксированной комбинации и небиволола снизилась СРПВ и уменьшился индекс аугментации (Aix), а также достоверно улучшилось состояние эндотелия за счет увеличения ПФЭ. При этом не было отмечено корреляционной связи между степенью повышения АД и параметрами артериальной ригидности. В группе пациентов, получавших в сочетании с фиксированной комбинацией бисопролол, также наблюдалась тенденция к повышению ПФЭ, однако, несмотря на терапию, этот показатель оставался в отрицательных значениях, что свидетельствует о выраженной ЭД.

На фоне терапии во II группе исследования (небиволол) наблюдалось приближение сосудистого возраста к биологическому.

В ряду других бета-блокаторов небиволол обладает способностью вызывать специфическую эндотелиальную вазодилатацию (за счет стиму-

Таблица 2. Динамика уровней систолического и диастолического артериального давления у обследуемых лиц

| Показатель             | I группа (бисопролол + фиксированная комбинация амлодипин + индапамид + периндоприл), n=34 |               | II группа (небиволол + фиксированная комбинация амлодипин + индапамид + периндоприл), n=33 |               |
|------------------------|--|---------------|--|---------------|
|                        | Исходно  | После лечения | Исходно  | После лечения |
| САД офисное, мм рт.ст. | 165,2±3,2  | 139,3±2,6     | 166,3±3,5  | 135,2±5,2*    |
| ДАД офисное, мм рт.ст. | 88±5,7   | 82±6,6        | 87±7,2   | 80±4,7*       |
| ЧСС, уд./мин           | 84,6±1,2   | 70,30±6,3     | 86,2±1,7   | 70,3±9,8      |

**Примечание:** \* – достоверные отличия показателей в группах исследования ( $p \leq 0,01$ ).

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 3. Динамика показателей артериальной ригидности в группах исследования

| Показатель                          | I группа (бисопролол + фиксированная комбинация амлодипин + индапамид + периндоприл), n=34 |               | II группа (небиволол + фиксированная комбинация амлодипин + индапамид + периндоприл), n=33 |               |
|-------------------------------------|--|---------------|--|---------------|
|                                     | Исходно  | После лечения | Исходно  | После лечения |
| САД в аорте, мм рт.ст.              | 136,7±5,6  | 133,2±4,8*    | 138,5±5,3  | 135,4±2,37*   |
| ДАД в аорте, мм рт.ст.              | 84±1,1   | 78±1,3*       | 87,7±1,7   | 83±5,7*       |
| Среднее АД в аорте, мм рт.ст.       | 140,1±1,1  | 136,2±4,4     | 138,7±3,8  | 122,4±2,5     |
| ПАД в аорте, мм рт.ст.              | 52,7±1,3   | 46,7±2,5      | 52,1±6,4   | 48,4±1,1*     |
| Индекс аугментации (Aix) в аорте, % | 16,5±9,03  | -11,8±1,7*    | 20,4±6,88  | -8±0,2*       |
| СРПВ, м/с                           | 11,87±1,3  | 10,9±0,9*     | 11,3±1,7   | 9,3±1,2*      |
| ЛПИ                                 | 1,05±0,15  | 1,12±0,08     | 1,08±0,94  | 1,1±0,26      |
| Сосудистый возраст, лет             | 58,6±2,6   | 56,2±3,8*     | 60,2±8,24  | 52,4±6,9*     |

**Примечание:** \* – достоверные отличия показателей в группах исследования ( $p \leq 0,01$ ).

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; ПАД – пульсовое давление; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны в аорте; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.

Таблица 4. Влияние терапии на показатель функции эндотелия в группах исследования

| Показатель            | I группа (бисопролол + фиксированная комбинация амлодипин + индапамид + периндоприл), n=34 |               | II группа (небиволол + фиксированная комбинация амлодипин + индапамид + периндоприл), n=33 |               |
|-----------------------|--|---------------|--|---------------|
|                       | Исходно  | После лечения | Исходно  | После лечения |
| Индекс жесткости, м/с | 12,42±0,43   | 12,26±0,68    | 12,72±0,71   | 10,68±0,35*   |
| Индекс отражения, м/с | 65,42±1,25   | 62±1,8        | 67,09±1,37   | 60±1,94*      |
| ПФЭ, %                | -15±1,4  | -3,2±0,2*     | -13±1,6  | 6±0,3*        |

**Примечание:** \* – достоверные отличия показателей в группах исследования ( $p \leq 0,01$ ).

ПФЭ – показатель функции эндотелия.



лирующего эффекта на eNOS), а также снижать экспрессию генов, вызывающих воспалительный процесс, окислительный стресс и пролиферацию гладкомышечных клеток [22, 23]. Бета-блокаторы без вазодилатирующих свойств в меньшей степени влияют на центральное АД [24]. В некоторых наблюдениях было показано, что пациенты, применяющие небиволол, имеют повышенную реактивность плечевой артерии по сравнению с бисопрололом, несмотря на практически сходное влияние на уровень АД. По всей видимости, небиволол, благодаря  $\beta_1$ -селективности и уникальному механизму стимуляции пути 1-аргинин/NO, обладает более выраженными положительными эффектами в отношении структурно-функциональных свойств артериальной стенки, которые отмечались как в нашем исследовании, так и в литературе [25–27].

Таким образом, добавление к тройной фиксированной комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл бета-блокатора небиволола позволяет улучшить показатели артериальной ригидности, что в дальнейшем может благоприятно

повлиять на течение заболевания и снизить риск осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Использование бисопролола или небиволола в сочетании с фиксированной комбинацией амлодипин + индапамид + периндоприл у больных с АГ и ИБС обеспечивает длительное снижение офисного САД, ДАД и ЧСС.

2. Сочетание фиксированной комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл с небивололом улучшало структурно-функциональные свойства артерий по сравнению с группой бисопролола, уменьшая СРПВ по артериям эластического типа с  $11,3 \pm 3,10$  до  $9,4 \pm 1,81$  м/с ( $p < 0,05$ ), а также приводило к снижению сосудистого возраста у пациентов с АГ и ИБС.

3. Улучшение функции эндотелия (увеличение ПФЭ) было достигнуто только в группе пациентов, получавших фиксированную комбинацию амлодипин + индапамид + периндоприл в сочетании с небивололом.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J. et al. Heart disease and stroke statistics – 2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141(9): e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
- Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество» [одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России]. 2020. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2) (дата обращения – 01.10.2021). [Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. Russian Cardiological Society (approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Healthcare of Russia). 2020. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2) (date of access – 01.10.2021) (In Russ.).]
- Townsend N., Nichols M., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015; 36(40): 2696–705. doi: 10.1093/eurheartj/ehv428.
- Bonow R.O., Mann D.L., Libby P. et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine: 10th ed. USA: Elsevier, 2015; pp. 1943.
- Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387(10022): 957–67. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356(15): 1503–16. doi: 10.1056/NEJMoa070829.
- The BARI 2D Study Group, Frye R.L., August P., Brooks M.M. et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360(24): 2503–15. doi: 10.1056/NEJMoa0805796.
- Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M. et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10115): 31–40. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
- Hochman J.S., Reynolds H.R., Bangalore S. et al.; for the ISCHEMIA Research Group. Baseline characteristics of participants in the ISCHEMIA randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2019; 4(3): 273–86. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0014.
- Chung C.M., Tseng Y.H., Lin Y.S. et al. Association of brachial-ankle pulse wave velocity with atherosclerosis and presence of coronary artery disease in older patients. *Clin Interv Aging*. 2015; 10: 1369–75. doi: 10.2147/CIA.S89568.
- Sun Z. Aging, arterial stiffness and hypertension. *Hypertension*. 2015; 65(2): 252–56. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03617.
- Loboz-Rudnicka M., Jaroch J., Bociaga Z. et al. Relation-ship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness. *Cardiol J*. 2013; 20(4): 394–401. doi: 10.5603/CJ.2013.0098.
- Глезер М.Г. Пульсовое АД: почему это важно? М.: Медиком. 2013; 16 с. [Glezer M.G. Pulse blood pressure: why is it important? Moscow: Medicom. 2013; 16 pp. (In Russ.).]
- Steg P.G., Ferrari R., Ford I. et al. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2012; 7(5): e36284. doi: 10.1371/journal.pone.0036284. Takeuchi T., Ota N., Hasebe T. [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome (JAPAN-aCS) study]. *Nihon Rinsho*. 2011; 69 Suppl 9: 336–40.
- Рогоза А.Н. Роль и возможности лодыжечно-плечевого индекса систолического давления в профилактических обследованиях. *РМЖ*. 2011; 4: 173–179. [Rogozha A.N. The role and possibilities of the ankle-brachial systolic pressure index in preventive examinations. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2011; 4: 173–179 (In Russ.).]
- Horinaka S., Yabe A., Yagi H. et al. Department of hypertension and cardiorenal medicine, Dokkyo Medical University, Tochigi. *Russian Journal of Cardiology*. 2011; 2: 111–119 (In Russ.).]
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. с соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;



- 4: 4–14. [Boysov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 4: 4–14 [In Russ.]]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>.
18. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018; 39(33): 3021–104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
  19. Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии – возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОП. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 10: 4130. [Karpov Yu.A., Gorbunov V.M., Logunova N.A. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 10: 4130 [In Russ.]]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4130>.
  20. Pall D., Szanto I., Szabo Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig*. 2014; 34(10): 701–08. doi: 10.1007/s40261-014-0223-0.
  21. Toth K., PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study [Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients]. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14(2): 137–45. doi: 10.1007/s40256-014-0067-2.
  22. Gao Y.S., Nagao T., Bond R.A., Janssens W.J., Vanhoutte P.M. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17:964–9.
  23. Dhakam Z., Yasmin, McEniery C.M. et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2008; 26(2): 351–56. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f283c9.
  24. Simova I.I., Todorova-Konstantinova R.R., Denchev S.V. Effects of nebivolol versus bisoprolol on endothelial function in hypertensive patients. *Exp Clin Cardiol*. 2009; 14(4): 45–49.
  25. Ritter J.M. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001; 38 Suppl 3: S13–16. doi: 10.1097/00005344-200112003-00003.
  26. Fratta Pasini A., Garbin U., Nava M.C. et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens*. 2005; 23(3): 589–96. doi: 10.1097/01.hjh.0000160216.86597.ff.
  27. Преображенский Д.В., Сидоренко В.А., Алехин М.Н. с соавт. Гипертрофия левого желудочка и ее распространенность. *Кардиология*. 2003; 10: 99–104. [Preobrazhensky D.V., Sidorenko V.A., Alekhin M.N. et al. Left ventricular hypertrophy in hypertension. Diagnostic criteria for left ventricular hypertrophy and its prevalence. *Kardiologiya = Cardiology*. 2003; 10: 99–104 [In Russ.]].

Поступила/Received: 12.09.2021

Принята в печать/Accepted: 30.09.2021



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Мурат Анатольевич Уметов**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный медицинский университет им. Х.М. Бербекова». Адрес: 360000, г. Нальчик, ул. Горького, д. 5. Тел.: 8 (909) 487-78-01. E-mail: [umetovma@yandex.ru](mailto:umetovma@yandex.ru)

**Инара Аслановна Хакуашева**, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный медицинский университет им. Х.М. Бербекова». Адрес: 360000, г. Нальчик, ул. Горького, д. 5. Тел.: 8 (928) 708-73-77. E-mail: [inara2333@yandex.ru](mailto:inara2333@yandex.ru)

**Магира Расуловна Аккаева**, аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный медицинский университет им. Х.М. Бербекова». Адрес: 360000, г. Нальчик, ул. Горького, д. 5. Тел.: 8 (928) 711-22-23. E-mail: [magamalkarova@gmail.com](mailto:magamalkarova@gmail.com)

**Марина Азреталиевна Тамазова**, аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный медицинский университет им. Х.М. Бербекова». Адрес: 360000, г. Нальчик, ул. Горького, д. 5. Тел.: 8 (964) 038-65-99. E-mail: [tbb404@mail.ru](mailto:tbb404@mail.ru)

**Амина Заурбековна Санова**, ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный медицинский университет им. Х.М. Бербекова». Адрес: 360000, г. Нальчик, ул. Горького, д. 5. Тел.: 8 (906) 251-46-41. E-mail: [amina07.00@mail.ru](mailto:amina07.00@mail.ru)

**Дарина Муратовна Хакулова**, студентка 5 курса медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный медицинский университет им. Х.М. Бербекова». Адрес: 360000, г. Нальчик, ул. Горького, д. 5. Тел.: 8 (928) 702-82-86. E-mail: [khakulova10@gmail.com](mailto:khakulova10@gmail.com)

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Murat A. Umetov**, MD, professor, head of the Department of faculty therapy, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. Address: 360000, Nalchik, 5 Gorkogo Str. Tel.: +7 (909) 487-78-01. E-mail: [umetovma@yandex.ru](mailto:umetovma@yandex.ru)

**Inara A. Khakuasheva**, assistant at the Department of faculty therapy, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. Address: 360000, Nalchik, 5 Gorkogo Str. Tel.: +7 (928) 708-73-77. E-mail: [inara2333@yandex.ru](mailto:inara2333@yandex.ru)

**Magira R. Akkaeva**, postgraduate student of the Department of faculty therapy, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. Address: 360000, Nalchik, 5 Gorkogo Str. Tel.: +7 (928) 711-22-23. E-mail: [magamalkarova@gmail.com](mailto:magamalkarova@gmail.com)

**Marina A. Tamazova**, postgraduate student of the Department of faculty therapy, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. Address: 360000, Nalchik, 5 Gorkogo Str. Tel.: +7 (964) 038-65-99. E-mail: [tbb404@mail.ru](mailto:tbb404@mail.ru)

**Amina Z. Sanova**, resident of the Department of faculty therapy, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. Address: 360000, Nalchik, 5 Gorkogo Str. Tel.: +7 (906) 251-46-41. E-mail: [amina07.00@mail.ru](mailto:amina07.00@mail.ru)

**Darina M. Khakulova**, 5th year student of the Faculty of medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. Address: 360000, Nalchik, 5 Gorkogo Str. Tel.: +7 (928) 702-82-86. E-mail: [khakulova10@gmail.com](mailto:khakulova10@gmail.com)



©Т.С. Хейло, Ю.А. Данилогорская, Г.Б. Назаренко, Е.Г. Гладышева, 2021

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ

Т.С. ХЕЙЛО<sup>1</sup>, Ю.А. ДАНИЛОГОРСКАЯ<sup>2</sup>, Г.Б. НАЗАРЕНКО<sup>1</sup>, Е.Г. ГЛАДЫШЕВА<sup>2</sup><sup>1</sup>ООО «Центр терапевтической офтальмологии» (ООО «ЦТО»), г. Москва<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России

**Аннотация.** Церебральная микроангиопатия – наиболее частая причина развития когнитивных расстройств (КР) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Цель** – оценить влияние мельдония (Милдронат®) на параметры микроциркуляции, степень КР и состояние здоровья у пациентов общетерапевтического профиля с артериальной гипертензией (АГ) и хроническими ишемическими заболеваниями центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

**Материал и методы.** В исследование был включен 31 пациент с АГ в сочетании с хронической ишемией мозга; 71% пациентов страдал ИБС (стенокардией 1–2 ФК). 21 пациент в дополнение к стандартной антигипертензивной терапии в течение 6 нед получали Милдронат® (1000 мг/сут). Всем пациентам дважды (до начала и через 6 нед терапии) проводились капилляроскопия бульбарной конъюнктивы и лимба глаза с помощью капилляроскопа офтальмологического «ОКО» с определением количественных и качественных показателей микроциркуляции; статическая периметрия (СП), в ходе которой устанавливались границы поля зрения пациента и области выпадения части поля зрения (скотомы); оценка уровня КР по шкале MoCA и качества жизни с помощью опросника EQ-5D.

**Результаты и заключение.** Через 6 нед терапии мельдонием отмечалось достоверное улучшение количественных показателей капилляроскопии: ускорение скорости кровотока как по артериолам (на 12%), так и венолам (на 5%). Качественные характеристики также продемонстрировали положительную динамику: достоверно уменьшилась степень выраженности сладжирования эритроцитов ( $p < 0,05$ ), очаговых стазов ( $p < 0,05$ ), артерио-венозных шунтов ( $p < 0,05$ ). Изменение показателей микроциркуляции сопровождалось достоверным увеличением количества объектов, воспринимаемых пациентами при проведении СП со 156 (137; 168) до 163 (148; 178;  $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о расширении поля зрения на фоне терапии Милдронатом. По тесту MoCA и опроснику EQ-5D, когнитивные функции и качество жизни пациентов также достоверно улучшились: сумма баллов по тесту MoCA выросла с 21 (19; 22) до 25 (22; 26;  $p < 0,05$ ), а оценка состояния здоровья самим пациентом – с 75 (70; 80) до 85% (80; 85) ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, нарушение микроциркуляции, артериальная гипертензия, хроническая ишемия мозга, ишемическая болезнь сердца, капилляроскопия, мельдоний.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Т.С. Хейло, Ю.А. Данилогорская, Г.Б. Назаренко, Е.Г. Гладышева. Динамика показателей микроциркуляции у больных хроническими ишемическими заболеваниями центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Терапия. 2021; 8: 84–92.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.84-92>



# DYNAMICS OF MICROCIRCULATION INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS

HEYLO T.S.<sup>1</sup>, DANILOGORSKAYA Yu.A.<sup>2</sup>, NAZARENKO G.B.<sup>1</sup>, GLADYSHEVA E.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Therapeutic Ophthalmology Center LLC, Moscow

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Healthcare of Russia

**Abstract.** Cerebral microangiopathy is the most common cause of cognitive impairment in patients with cardiovascular disease.

**Purpose:** to assess the effect of meldonium (Mildronate®) on microcirculation parameters, the degree of cognitive impairment and health status in general therapeutic patients with arterial hypertension (AH) and chronic ischemic diseases of the central nervous and cardiovascular system.

**Material and methods.** The study included 31 patients with AH in combination with chronic cerebral ischemia; 71% of patients suffered from coronary artery disease (angina pectoris 1–2 FC). In addition to standard antihypertensive therapy, 21 patients received Mildronate® (1000 mg/day) for 6 weeks. All patients twice (before the beginning and after 6 weeks of therapy) underwent: capillaroscopy of the bulbar conjunctiva and the limbus of the eye using an ophthalmic capillaroscope «OKO» with the determination of quantitative and qualitative indicators of microcirculation; static perimetry (SP), during which the boundaries of the patient's field of vision and the area of the loss of a part of the field of view (scotomas) were established; assessment of the level of cognitive impairment on the MoCA scale and quality of life using the EQ-5D questionnaire.

**Results and conclusion.** After 6 weeks of therapy with meldonium, a significant improvement in the quantitative indicators of capillaroscopy was noted: an acceleration of the blood flow rate both in arterioles (by 12%) and venules (by 5%). Qualitative characteristics also showed positive dynamics: the severity of erythrocyte sludge ( $p < 0,05$ ), focal stasis ( $p < 0,05$ ), arterio-venous shunts ( $p < 0,05$ ) significantly decreased. The change in microcirculation indices was accompanied by a significant increase in the number of objects perceived by patients during SP from 156 [137; 168] to 163 [148; 178;  $p < 0,05$ ], which indicated an expansion of the visual field during therapy with Mildronate®. According to the MoCA scale and the EQ-5D questionnaire, the patients' cognitive functions and quality of life also significantly improved: the score on the MoCA test increased from 21 [19; 22] to 25 [22; 26;  $p < 0,05$ ], and the health assessment by the patient himself – from 75 [70; 80] to 85% [80; 85] ( $p < 0,05$ ).

**Key words:** endothelial dysfunction, microcirculation disorder, hypertension, chronic cerebral ischemia, coronary artery disease, capillaroscopy, meldonium.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Heylo T.S., Danilogorskaya Yu.A., Nazarenko G.B., Gladysheva E.G. Dynamics of microcirculation indices in patients with chronic ischemic diseases of the central nervous and cardiovascular systems.

Therapy. 2021; 8: 84–92.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.84-92>

## ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) в XXI в. приобрела характер пандемии – ее распространенность растет с каждым годом [1]. Изучение механизмов поражения органов-мишеней при АГ привело исследователей к выводу, что ключевая роль в их

развитии принадлежит ремоделированию сосудистой стенки, которое характеризуется повышением артериальной жесткости, снижением эластичности, дисфункцией эндотелия и повышением сосудистого тонуса. Уже в рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) / Европейского общества кардиоло-



гов (ESC) по лечению АГ от 2013 г. было указано, что артериальная жесткость служит независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2].

Изменение структуры и свойств сосудистой стенки на всех уровнях артериального русла – от аорты до капилляров – представляет собой сложный многофакторный процесс, лежащий в основе нарушений функции органов-мишеней, прежде всего головного мозга, сердца, почек, органов зрения и слуха.

Церебральная микроангиопатия – наиболее частая причина развития когнитивных расстройств (КР) у пациентов с АГ. Сосудистые КР по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям в определенной степени соответствуют дисциркуляторной энцефалопатии / хронической ишемии головного мозга (ДЭП/ХИГМ) [3, 4]. КР – одна из самых частых причин инвалидности и развития зависимости у людей пожилого возраста. Они включают нарушения ментальных функций различной тяжести – от мягких когнитивных нарушений до деменции. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время 35,6 млн людей страдают деменцией, и каждый год регистрируется от 5 до 7 млн новых случаев этого заболевания. Число больных деменцией может увеличиться в 3 раза к 2050 г., поэтому предупреждение развития и прогрессирования КР расценивается как одна из первостепенных задач здравоохранения [5].

Деменция и КР проявляются в двух основных формах – болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Последняя характеризуется цереброваскулярной патологией – поражением белого вещества мозга, лакунарными инфарктами и ишемической перивентрикулярной лейкоэнцефалопатией [6–8].

АГ, особенно в сочетании с другими факторами риска, прежде всего сахарным диабетом (СД) 2-го типа, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции на уровне мелких сосудов, вызывая снижение их реактивности и соответственно дефицит перфузии активных участков мозга, а также к изменению состояния сосудистой стенки (липоглиноз, фибриноидный некроз или микроатероматоз) мелких пенетрирующих артерий и артериол (гипертоническая артериопатия). К наиболее уязвимым участкам головного мозга относятся подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества больших полушарий головного мозга. В результате развивается феномен «разобщения» корковых (прежде всего лобных) и подкорковых структур за счет повреждения проводящих путей в белом веществе мозга. При этом возникает дисфункция параллельных лобно-подкорковых кругов, которые регулируют как двигательные, так и психические функции. Это определяет доминирующую

роль КР и сложных нарушений двигательного контроля в клинической картине ДЭП [9].

Поскольку АГ является наиболее мощным фактором риска развития КР и деменции, особенно когда эти состояния возникают на фоне СД 2-го типа, то исследователей интересовал вопрос наличия у современных антигипертензивных препаратов способности снижать риск таких инвалидизирующих осложнений гипертонии. Метаанализ нескольких крупных рандомизированных клинических исследований показал, что это свойство обнаружено и подтверждено в отношении сартанов, антагонистов кальция и ингибиторов АПФ [10–13]. Однако проблема заключается в том, что у многих пациентов не всегда удается поддерживать рекомендованный уровень артериального давления (АД) в силу тех или иных причин.

В связи с этим в качестве другого эффективного подхода к лечению и профилактике сосудистых КР рассматривается использование препаратов, способных уменьшать эндотелиальную дисфункцию, как основополагающий механизм, запускающий процессы сосудистого ремоделирования, восстанавливая сопряжение между мелкими церебральными сосудами, нейронами и глиальными клетками. Один из таких подходов, на наш взгляд, применение лекарственных средств, индуцирующих синтез оксида азота (NO).

К числу таких препаратов относится мельдоний, под влиянием которого в плазме крови увеличивается концентрация предшественника карнитина гамма-бутиробетаина (ГББ), способного активизировать эндотелиальную NO-синтазу. Кроме того, установлено, что эфиры ГББ обладают мощным ацетилхолиноподобным эффектом в отношении тонуса кровеносных сосудов. Следовательно, существуют и карнитин-независимые эффекты мельдония, определяющие его положительное влияние на процессы микроциркуляции.

Следует отметить, что ни в одном исследовании еще не проводилась оценка параметров микроциркуляции и их динамики *in vivo* на фоне терапии мельдонием, что могло бы значительно расширить и конкретизировать наше представление о механизмах его действия.

На сегодняшний день исследования микроциркуляции можно проводить неинвазивным способом *in vivo* с применением капилляроскопов. Предметом изучения в данном случае выступают капилляры ногтевого ложа или бульбарной конъюнктивы и лимба. Изучение последних предпочтительно, так как капилляры ногтевого ложа хуже визуализируются и больше подвержены внешним влияниям. Кроме того, микрососуды конъюнктивы глазного яблока достаточно объективно отражают состояние капиллярного кровотока во всем организме. Вместе с тем анатомическое единство сосудистых бассейнов глазного яблока и голов-



ного мозга, а также общность фило- и онтогенеза головного мозга и глазного яблока служат основанием для оценки биомикроскопии микрососудов конъюнктивы и в оценке мозговой гемодинамики. Поэтому сегодня конъюнктивa глазного яблока является достаточно информативным тест-объектом как для оценки прижизненного состояния микроциркуляции, так и для выявления расстройств мозгового кровотока.

**Целью нашего исследования** стала оценка влияния мельдония (Милдронат®, компания «Гриндекс») на параметры микроциркуляции, степень КР и состояние здоровья у пациентов общетерапевтического профиля с АГ и хроническими ишемическими заболеваниями сердечно-сосудистой и центральной нервной системы с помощью ноу-хау капилляроскопа «ОКО».

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытое сравнительное контролируемое исследование, проводившееся на базе Центра терапевтической офтальмологии с июля по сентябрь 2019 г., был включен 31 пациент с АГ в сочетании с ХИГМ; 71% участников страдал ишемической болезнью сердца (стенокардией I–II функциональных классов). Все пациенты получали стандартную базовую терапию бета-блокаторами, ангиагрегантами (ацетилсалициловая кислота по 100 мг/сут), статинами, ингибиторами АПФ/сартанами. У 21 пациента из 31 дополнительно к базовой применялась терапия мельдонием в дозе 1000 мг/сут (первые 10 дней – парентерально капельно, далее 30 дней в капсулах перорально в режиме 500 мг 2 раза/сут): именно они составили основную группу исследования. В свою очередь, 10 больных, получавших только базовую терапию, образовали контрольную группу. Ни один из участников на момент включения не принимал цитопротективную терапию (триметазидин, ранолазин, мельдоний) по крайней мере на протяжении последних 3 мес.

К критериям исключения в нашем исследовании относились неконтролируемая АГ; инсульты или транзиторные ишемические атаки в анамнезе любых сроков давности, а также другие клинически значимые неврологические заболевания; инфаркты миокарда в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность II–IV функциональных классов по NYHA (Нью-Йоркской классификации); СД 2-го типа; выраженные нарушения функции печени и почек; онкологические заболевания; психические расстройства; активные заболевания конъюнктивы.

Всем пациентам дважды проводилась капилляроскопия бульбарной конъюнктивы и лимба глаза с помощью капилляроскопа офтальмологического «ОКО» (патент № 132699 от 2013 г.).

Офтальмологический капилляроскоп оснащен специальной оптической системой и камерой, которая обеспечивает бесконтактную съемку капилляров, артериол и венул с возможностью оценивать как количественные, так и качественные показатели микроциркуляции. К количественным показателям мы отнесли диаметр артериол (ДА, мм) и венул (ДВ, мм), а также скорость кровотока в артериолах (СкА, микрон/с) и венулах (СкВ, микрон/с). Среди качественных показателей оценивались наличие эритроцитарных агрегатов (сладжей) и их стаза, а также наличие шунтов между артериолами и венулами (АВШ), вызывающими прохождение крови, минуя капилляры («синдром обкрадывания»). Нормальное состояние микрососудов принималось за 0; все наблюдаемые изменения оценивались в баллах, при этом степень отклонения, равная 1, характеризовалась как слабо выраженная, а 2 – как сильно выраженная [14]. Это позволяет в режиме online выявлять снижение кровотока в микрососудах конъюнктивы, вызывающее нарушение обменных процессов и гипоксию тканей, оценить *in vivo* систему гемостаза, а также эффективность воздействия медикаментозных средств на микроциркуляцию.

Преимуществами исследования микроциркуляции с помощью капилляроскопа офтальмологического «ОКО» можно назвать быстроту проведения (15 с), бесконтактность, получение не только фото (с 200-кратным увеличением), но и видеоизображения (скорость видеосъемки 100 кадров/мин), компьютерную обработку данных с получением заключения сразу же после проведения исследования.

До и после проведения терапии участникам выполнялась статическая периметрия (СП), в ходе которой определялись границы поля зрения пациента и области выпадения части поля зрения (скотомы). Имеющиеся данные свидетельствуют, что у пациентов с ХИГМ, как правило, снижено внимание, которое влияет на восприятие исследуемых объектов; это приводит к сужению поля зрения за счет относительных скотом. При статистической обработке данных нами использовалось значение максимального количества исследуемых точек, которые фиксировались пациентом в процессе СП.

Оба исследования проводились на обоих глазах каждого пациента до начала терапии и сразу после ее окончания в обеих группах. Статистической обработке подвергались показатели параметров микроциркуляции, полученные на обоих глазах.

Кроме этого, до и по окончании терапии Милдронатом у пациентов оценивался уровень когнитивных нарушений по Монреальской когнитивной шкале (MoCA), а также качество жизни с помощью опросника EQ-5D.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программного пакета



Statistica for Windows, Release 7.0. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Достоверность различий количественных показателей определялась при помощи критерия Вилкоксона (сравнение двух связанных групп). Результаты считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика исследуемых групп до начала терапии представлена в *таблице 1*. Группы были сравнимы по возрасту, полу, показателям когнитивной функции и большинству качественных и количественных показателей конъюнктивальной капилляроскопии, а также количеству воспринимаемых объектов при СП. Обращало на себя внимание, что в контрольной группе диаметр артериол был на 20% больше ( $p < 0,05$ ), чем в основной, но, на наш взгляд, это было несущественным с точки зрения поставленных целей исследования.

В *таблице 2* представлены результаты 6-недельной терапии препаратом Милдронат® в основной группе, где было отмечено достоверное улучшение количественных показателей капилляроскопии: в частности, выявлено ускорение скорости кровотока как по артериолам (на 12%), так и венулам (на 5%). Качественные характеристики также продемонстрировали положительную динамику: достоверно уменьшилась степень выраженности сладжирования эритроцитов ( $p < 0,05$ ), очаговых стазов ( $p < 0,05$ ), АВШ ( $p < 0,05$ ).

Описанные изменения показателей капилляроскопии сопровождались достоверным увеличением количества объектов, воспринимаемых пациентами при проведении СП со 156 (137; 168) до 163

(148; 178;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о расширении поля зрения на фоне терапии препаратом Милдронатом.

Согласно тесту МоСА и опроснику EQ-5D, когнитивные функции и качество жизни пациентов также достоверно улучшились: сумма баллов по тесту МоСА увеличилась с 21 (19; 22) до 25 (22; 26;  $p < 0,05$ ), а оценка состояния здоровья самим пациентом выросла с 75 (70; 80) до 85% (80; 85) ( $p < 0,05$ ).

Повторные обследования пациентов контрольной группы через 6 нед (*табл. 3*) не выявили достоверных изменений ДА, ДВ, СкА, качественных показателей конъюнктивальной микроциркуляции, СП, а также параметров когнитивной функции и качества жизни пациентов. Единственным показателем, который достоверно изменился, был СкВ: он достоверно увеличился с 250 (234; 336,5) до 280 (270,25; 368;  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Улучшение когнитивных функций, показателя качества жизни пациентов в сочетании с расширением поля зрения на фоне улучшения показателей конъюнктивальной микроциркуляции, на наш взгляд, объективно свидетельствует об улучшении микроциркуляторных процессов в головном мозге пациентов по окончании 6-недельной терапии препаратом Милдронат®. Именно совокупное улучшение показателей кровотока в артериальном и венозном звене, а также качественных параметров микроциркуляции достоверно свидетельствуют об ангиопротективных свойствах Милдроната, его способности положительно влиять на эндотелиальную функцию.

Таблица 1. Сравнение основной и контрольной группы до начала терапии препаратом Милдронат®

| Параметр   | Основная группа (n=21) | Контрольная группа (n=10) | p < 0,05 |
|--|------------------------|---------------------------|----------|
| Мужчины/женщины  | 7/14                   | 3/7                       |          |
| Возраст, лет   | 68 (61; 73)            | 64 (55,5; 71,25)          | Н/д      |
| ДЭП, %   | 100%                   | 100%                      | Д        |
| Стенокардия I–II ФК  | 15 (71%)               | 5 (71%)                   | Д        |
| Кол-во, воспринимаемых объектов при СП, шт.                                | 156 (137; 168)         | 136 (118,75; 147)         | Н/д      |
| ДА, мм   | 11 (11; 12)            | 13 (12; 14)               | Д        |
| ДВ, мм   | 21,5 (19; 28,8)        | 21,5 (19; 25)             | Н/д      |
| СкА, микрон/с  | 541 (455,5; 585,3)     | 399 (361,5; 528)          | Н/д      |
| СкВ, микрон/с  | 380 (278,75; 421,75)   | 250 (234; 336,5)          | Н/д      |
| Сладжирование, степень   | 1 (1; 2)               | 1 (1; 1)                  | Н/д      |
| Наличие стазов, степень  | 1 (1; 2)               | 1 (1; 2)                  | Н/д      |
| АВШ, степень   | 2 (1; 2)               | 1 (1; 1,75)               | Н/д      |
| Оценка когнитивной функции, баллы по Монреальской когнитивной шкале (МоСА) | 21 (19; 22)            | 22 (20,5; 24,25)          | Н/д      |
| Оценка состояния здоровья по опроснику EQ-5D, %                            | 75 (70; 80)            | 75 (73,75; 74,7)          | Д        |

**Примечание:** ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия; ФК – функциональный класс; СП – статическая периметрия; ДА – диаметр артериол; ДВ – диаметр венул; СкА – скорость кровотока в артериолах; СкВ – скорость кровотока в венулах; АВШ – шунты между артериолами и венулами; Н/д – различия недостоверны; Д – различия достоверны.



На сегодняшний день имеются достоверные данные об эффективности применения Милдроната при лечении пациентов с такими сердечно-сосудистыми патологиями, как ИБС, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Высокая безопасность и антиишемическая эффективность препарата продемонстрирована целым рядом исследований при кардиоваскулярных заболеваниях. Наиболее крупные из них – исследования с участием больных стенокардией (MILSS I, MILSS II) [15–16], инфарктом миокарда [17–19], пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование [20]. Исследователями разных стран мира отмечен благоприятный эффект препарата Милдронат® в плане повышения толерантности к физической нагрузке, уменьшения клинических проявлений стенокардии, снижения потребления нитратов. Продемонстрирована целесообразность его применения в комбинированной терапии как систолической, так и диастолической хронической сердечной недостаточности [21, 22].

Кроме того, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MI&CI (Mildronate® – Efficacy And Safety In Patients With Intermittent Claudication), посвященном оценке эффективности и безопасности терапии Милдронатом в дозе 500 мг 2 раза/сут в сочетании со стандартным лечением больных с болезнью периферических артерий в течение 24 нед, было установлено достоверное увеличение дистанции ходьбы до появления симптомов перемежающейся хромоты в группе пациентов, получавших мельдоний, по сравнению с группой плацебо [23]. Есть данные об эффективности Милдроната как при лечении пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [24, 25], так и при профилактике когнитивных нарушений у пациентов с АГ [26–28]. Однако ни в одном из этих исследований не было проведено наглядной оценки влияния Милдроната на показатели микроциркуляции как одного из механизмов, лежащих в основе его эффективности.

Таблица 2. Динамика показателей конъюнктивальной капилляроскопии, когнитивной функции и состояния здоровья пациентов на фоне терапии препаратом Милдронат® (1000 мг/сут) в течение 6 нед

| Параметр   | До начала терапии препаратом Милдронат® | Через 6 нед терапии препаратом Милдронат® (1000 мг/сут) | P   |
|--|---|---|-----|
| ДА, мм   | 11 (11; 12)                             | 11 (10,25; 12,75)                                       | Н/д |
| ДВ, мм   | 21,5 (19; 28,8)                         | 23 (21; 28,75)  | Н/д |
| СкА, микрон/с  | 541 (455,5; 585,3)                      | 607 (550,5; 635,5)                                      | Д   |
| СкВ, микрон/с  | 380 (278,75; 421,75)                    | 402,5 (341,25; 442)                                     | Д   |
| Сладжирование, степень   | 1 (1; 2)                                | 1 (1; 1)  | Д   |
| Наличие стазов, степень  | 1 (1; 2)                                | 1 (1; 1)  | Д   |
| АВШ, степень   | 2 (1; 2)                                | 1 (0; 1)  | Д   |
| Кол-во воспринимаемых объектов при СП, шт.                                 | 156 (137; 168)                          | 163 (148; 178)  | Д   |
| Оценка когнитивной функции, баллы по Монреальской когнитивной шкале (MoCA) | 21 (19; 22)                             | 25 (22; 26)   | Д   |
| Оценка состояния здоровья по опроснику EQ-5D, %                            | 75 (70; 80)                             | 85 (80; 85)   | Д   |

**Примечание:** ДА – диаметр артериол; ДВ – диаметр венул; СкА – скорость кровотока в артериолах; СкВ – скорость кровотока в венулах; АВШ – шунты между артериолами и венулами; СП – статическая периметрия; Н/д – различия недостоверны; Д – различия достоверны.

Таблица 3. Динамика показателей конъюнктивальной капилляроскопии, когнитивной функции и состояния здоровья пациентов контрольной группы при повторном обследовании через 6 нед

| Параметр   | До начала терапии | Через 6 нед терапии  | p < 0,05 |
|--|-------------------|----------------------|----------|
| ДА, мм   | 13 (12; 14)       | 14 (12,75; 14)       | Н/д      |
| ДВ, мм   | 21,5 (19; 25)     | 21,5 (20; 25,25)     | Н/д      |
| СкА, микрон/с  | 399 (361,5; 528)  | 423 (373,75; 489,5)  | Н/д      |
| СкВ, микрон/с  | 250 (234; 336,5)  | 280 (270,25; 368)    | Д        |
| Сладжирование, степень   | 1 (1; 1)          | 1 (1; 1)             | Н/д      |
| Наличие стазов, степень  | 1 (1; 2)          | 1 (1; 1,25)          | Н/д      |
| АВШ, степень   | 1 (1; 1,75)       | 2 (1,25; 2)          | Н/д      |
| Кол-во воспринимаемых объектов при СП, шт.                                 | 136 (118,75; 147) | 125 (110,75; 148,25) | Н/д      |
| Оценка когнитивной функции, баллы по Монреальской когнитивной шкале (MoCA) | 22 (20,5; 24,25)  | 22 (19,75; 24,5)     | Н/д      |
| Оценка состояния здоровья по опроснику EQ-5D, %                            | 75 (73,75; 74,7)  | 75 (72,25; 77,5)     | Н/д      |

**Примечание:** ДА – диаметр артериол; ДВ – диаметр венул; СкА – скорость кровотока в артериолах; СкВ – скорость кровотока в венулах; АВШ – шунты между артериолами и венулами; СП – статическая периметрия; Н/д – различия недостоверны; Д – различия достоверны.



Как показало наше наблюдение, конъюнктивная микроскопия — доступный и наглядный способ оценки состояния микроциркуляции, который может использоваться для определения тяжести имеющихся изменений и эффективности ангиопротективной терапии при различных сосудистых патологиях.

Результатом 6-недельной терапии Милдронатом пациентов с ишемическими заболеваниями сердечно-сосудистой и центральной нервной системы в нашем исследовании стало отчетливое клиническое улучшение, что, по всей видимости, обусловлено способностью препарата положительно влиять на функцию эндотелия; это сопровождается

улучшением показателей гемореологии в микроциркуляторном русле и соответственно оксигенации клеток и тканей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Милдронат® может быть рекомендован пациентам с хроническими ишемическими заболеваниями сердечно-сосудистой и центральной нервной систем в общеклинической практике для профилактики прогрессирования основного заболевания и поражений органов-мишеней (головного мозга, органов зрения).



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365(9455): 217–23. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013; 34(28): 2159–219. doi: 10.1093/eurheartj/ehs151.
3. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42(9): 2672–713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
4. Гусев Е.И., Чуканова А.С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 3: 4–8. [Gusev E.I., Chukanova A.S. Modern pathogenetic aspects of development of cerebral chronic ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2015; 3: 4–8 [In Russ.]]. doi: <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro2015115314-8>.
5. World Health Organization. Dementia: a public health priority. Geneva. 2012. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75263/9789241564458\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75263/9789241564458_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) [date of access – 01.09.2021].
6. Toth P., Tarantini S., Csiszar A., Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017; 312(1): H1–H20. doi: 10.1152/ajpheart.00581.2016.
7. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно, М. 2002; 85 с. [Damulin I.V. Alzheimer's disease and vascular dementia. Ed. by Yakhno N.N. Moscow. 2002; 85 pp. [In Russ.]].
8. Мхитарян Э.А. Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. *Неврологический журнал*. 2006; 51: 31–37. [Mkhitaryan E.A. Preobrazhenskaya I.S. Alzheimer disease and cerebrovascular disorders. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal*. 2006; 51: 31–37 [In Russ.]].
9. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 1: 74–79. [Vakhnina N.V. Vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014; 1: 74–79 [In Russ.]]. doi: <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-74-79>.
10. Neves M.F., Cunha A.R., Cunha M.R. et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system and its new components in arterial stiffness and vascular aging. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018; 25(2): 137–45. doi:10.1007/s40292-018-0252-5.
11. Ankoekar S., Geeganage C., Anderton P. et al. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2010; 299(1–2): 168–74. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.052.
12. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013; 31(6): 1073–82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
13. Peila R., White L.R., Masaki K. et al. Reducing the risk of dementia: Efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke*. 2006; 37(5): 1165–70. doi: 10.1161/01.STR.0000217653.01615.93.
14. Козлов В.И. Капилляроскопия в клинической практике. М.: Практическая медицина. 2015; 232 с. [Kozlov V.I. Capillaroscopy in clinical practice. Moscow: Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine. 2015; 232 pp. [In Russ.]]. ISBN: 978-5-98811-342-3.
15. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long-term clinical trial. *Sem Cardiovasc Med*. 2010; 16(3): 1–8.
16. Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II. *Здоров'я України*. 2010; 7: 24–25. [Dzerve V. Efficacy of Mildronate in the Treatment of ischemic Heart Disease: Results of the MILSS II Study. *Zdorov'ya Ukraini = Health of Ukraine*. 2010; 7: 24–25 [In Russ.]].
17. Dzerve V., MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial «MILSS I». *Medicina (Kaunas)*. 2011; 47(10): 544–51.
18. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Шварц В.А. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в ранний постинфарктный период. *Consilium medicum*. 2010; 5: 94–98. [Posnenkova O.M., Kiselev A.R., Shwartz V.A. The effect of therapy with Cardionat on the quality of life in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation in the early postinfarction period. *Consilium medicum*. 2010; 5: 94–98 [In Russ.]].
19. Нечаева Г.И., Поташов Д.А., Желтикова Е.Н. Мельдоний в лечении больных инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2014; 9: 93–96. [Nechaeva G.I., Potashov D.A., Zheltikova E.N. Meldonium in treatment of patients with myocardial infarction. *Kardiologiya = Cardiology*. 2014; 9: 93–96 [In Russ.]]. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.9.93-96>.







**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Татьяна Сергеевна Хейло**, врач-офтальмолог, главный врач ООО «Центр терапевтической офтальмологии» (ООО «ЦТО»). Адрес: 117218, г. Москва, ул. Кржижановского, д. 18, к. 2. Тел.: 8 (985) 769-73-50. E-mail: cto96@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8374-2645

**Юлия Александровна Данилогорская**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России. Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2. Тел.: 8 (916) 612-98-14. E-mail: julia\_dan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4994-8500.

**Георгий Борисович Назаренко**, к.м.н., врач -офтальмолог ООО «Центр терапевтической офтальмологии» (ООО «ЦТО»). Адрес: 117218, г. Москва, ул. Кржижановского, д. 18, к. 2. Тел.: 8 (499) 125-13-77. E-mail: cto96@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3567-821X

**Екатерина Георгиевна Гладышева**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России. Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2. Тел.: 8 (903) 670-69-81. E-mail: Eglad8@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4079-7689

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Tatyana S. Heylo**, ophthalmologist, Chief physician of Therapeutic Ophthalmology Center LLC. Address: 117218, Moscow, 18/2 Krzhizhanovskogo Str. Tel.: +7 (985) 769-73-50. E-mail: cto96@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8374-2645

**Yulia A. Danilogorskaya**, PhD, assistant of the Department of hospital therapy No.1 of N.V. Sklifosovsky Institute of clinical medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 119021, Moscow, 11/2 Rossolimo Str. Tel.: +7 (916) 612-98-14. E-mail: julia\_dan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4994-8500

**Georgy B. Nazarenko**, PhD, ophthalmologist of Therapeutic Ophthalmology Center LLC. Address: 117218, Moscow, 18/2 Krzhizhanovskogo Str. Tel.: +7 (499) 125-13-77. E-mail: cto96@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3567-821X

**Ekaterina G. Gladysheva**, PhD, assistant of the Department of hospital therapy No.1 of N.V. Sklifosovsky Institute of clinical medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 119021, Moscow, 11/2 Rossolimo Str. Tel.: +7 (903) 670-69-81. E-mail: Eglad8@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4079-7689





©Е.В. Щемелева, Е.А. Скородумова, 2021

## ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ

Е.В. ЩЕМЕЛЕВА, Е.А. СКОРОДУМОВА

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»



**Аннотация.** Несмотря на наличие эффективных уратснижающих препаратов, подагра зачастую плохо поддается коррекции.

**Цель** – оценить приверженность к уратснижающей терапии (УСТ) у пациентов с подагрой, обследованных в СПб НИИСП им. И.И. Джанелидзе.

**Материал и методы.** С января по май 2021 г. был проведен прямой опрос 53 пациентов (49 мужчин и 4 женщины), страдающих подагрой, в возрасте 32–85 лет (средний возраст  $55,0 \pm 8,8$  лет). Длительность заболевания варьировала от 1 года до 23 лет (в среднем  $9,1 \pm 5,2$  лет). Участникам задавались вопросы о возрасте, длительности заболевания, количестве подагрических приступов за последние 12 мес, частоте и последнем эпизоде осмотра ревматологом, соблюдении гипопурикемической диеты, виде и характере получаемой фармакотерапии. 37 больным выполнено определение уровня мочевой кислоты (МК).

**Результаты.** Из 53 обследованных не было приступов подагры за последние 12 мес только у 11,3% пациентов, у остальных 88,7% они сохранялись. Почти половина больных диету не соблюдали совсем, 51,0% пациентов соблюдали или старались соблюдать с периодическими отступлениями. УСТ получали 51,0% исследуемых пациентов. Аллопуринол на момент опроса принимали 92,6%, из них большая часть использовала дозу 100 мг/сут (длительность приема от 2 мес до 13 лет). Всего 3,8% пациентов лечились фебуксостатом 80 мг/сут. 49,0% человек на момент исследования не получали УСТ. Из них 13,2% пациентов ранее применяли аллопуринол, но самостоятельно его себе отменили. Порядка трети участников (30,2%) никогда ранее не осматривались ревматологом. Только один больной (1,9%) из опрошенных регулярно наблюдался этим специалистом. 67,9% пациентов консультировались ревматологами время от времени. При этом осмотрены ревматологом в течение последних 12 мес были лишь 5 пациентов (13,9% от группы периодически наблюдающихся). У 69,8% опрошенных был определен уровень МК, и лишь 3 из них (8,1%) имели целевой уровень этого показателя  $< 6,0$  мг/дл.

**Заключение.** Приверженность к терапии среди пациентов с подагрой является низкой, у большинства обследованных уровень МК не достигает целевых значений (91,9%). Одним из важнейших путей повышения приверженности к терапии больных подагрой является повышение их информированности о заболевании и принципах его лечения.

**Ключевые слова:** подагра, гиперурикемия, уратснижающая терапия, ингибиторы ксантиноксидазы, приверженность терапии.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Е.В. Щемелева, Е.А. Скородумова. Приверженность терапии у пациентов с подагрой.

Терапия. 2021; 8: 93–101.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.93-101>

## ADHERENCE TO THERAPY IN PATIENTS WITH GOUT

SHCHEMELEVA E.V., SKORODUMOVA E.A.

I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine

**Abstract.** Despite the availability of effective urate-lowering medicaments, gout is often difficult to correct.

**Aim of the study** – to estimate the adherence to urate-lowering therapy (ULT) in gout patients examined at I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine.



**Material and methods.** From January to May 2021, a direct survey of 53 patients (49 males and 4 females) suffering from gout, aged 32–85 years (mean age  $55,0 \pm 8,8$  years) was performed. The duration of the disease varied from 1 to 23 years (average  $9,1 \pm 5,2$  years). The participants were asked questions about the age, duration of the disease, the number of gout attacks in the last 12 months, the frequency and last episode of examination by a rheumatologist, adherence to a hypouricemic diet, and the type and kind of receiving pharmacotherapy. 37 patients underwent uric acid level determination (UA).

**Results.** From the 53 examined, only 11,3% of patients had no gout attacks in the last 12 months, in the remaining 88,7% they persisted. Almost half of the patients did not follow the diet at all, 51,0% of the patients did it or tried to comply with periodic deviations. ULT was received by 51,0% of the studied patients. Allopurinol at the time of the survey was taken by 92,6%, most of whom used a dose of 100 mg/day (duration of admission from 2 months to 13 years). Only 3,8% of patients were treated with febuxostat by 80 mg/day dose. 49,0% of patients at the time of the study did not receive ULT. 13,2% from them had previously used allopurinol, but they canceled it on their own. About a third of the participants (30,2%) had never been examined by a rheumatologist before. Only one patient (1,9%) of the interviewed was regularly observed by this specialist. 67,9% of patients consulted a rheumatologist from time to time. At the same time, only 5 patients were examined by a rheumatologist during the last 12 months (13,9% of the group of periodically observed patients). In 69,8% of the respondents, the MC level was determined, and only 3 of them (8,1%) had a target level of this index  $< 6,0$  mg/dL.

**Conclusion.** Adherence to therapy among patients with gout is low, in most of the examined the MC level does not reach the target values (91,9%). One of the most important ways to increase adherence to therapy in gout patients is to increase their awareness of the disease and the principles of its treatment.

**Key words:** gout, hyperuricemia, urate-lowering therapy, xanthine oxidase inhibitors, adherence to therapy.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Shchemeleva E.V., Skorodumova E.A. Adherence to therapy in patients with gout. Therapy. 2021; 8: 93–101.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.93-101>

## ВВЕДЕНИЕ

Подагра – наиболее распространенный воспалительный артрит, характеризующийся болезненными и острыми приступами. Это обусловлено множеством факторов, повышающих концентрацию мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови, что, в свою очередь, приводит к гиперурикемии (уровень МК  $> 6,8$  мг/дл или 420 мкмоль/л). Продолжительное повышение уровня МК в крови может вызывать отложение кристаллов моноурата натрия (МУН) в суставах и мягких тканях и в дальнейшем развитие острого и хронического воспаления [1]. Распространенность гиперурикемии и подагры значительно возросла за последние несколько десятилетий, что связано со старением населения, изменением в образе жизни и питания, а также увеличением числа сопутствующих заболеваний, ассоциированных с подагрой [2]. Отсутствие лечения или неправильная тактика ведения пациента могут обернуться хроническими проявлениями заболевания, включая стойкое воспаление, увеличение количества приступов подагры, развитие тофусов и структурное повреждение суставов [3].

Целью длительного лечения подагры является снижение уровня МК  $< 6$  мг/дл (360 мкмоль/л), что способствует растворению существующих

кристаллов МУН и ингибированию образования новых. Адекватная терапия способствует устранению приступов подагрического артрита, разрешению тофусов и более эффективной борьбе с сопутствующими заболеваниями, многие из которых связаны с гиперурикемией [1, 4].

Лечение подагры проводится на протяжении всей жизни пациента, основу его составляет медикаментозная уратснижающая терапия (УСТ). В нашей стране зарегистрированы два уратснижающих лекарственных препарата, относящихся к группе ингибиторов ксантинооксидазы: аллопуринол и фебуксостат. Согласно национальным рекомендациям по лечению пациентов с подагрой (Ассоциация ревматологов России, 2018), аллопуринол служит препаратом первой линии [5]. Рекомендуемая начальная доза этого средства составляет 50–100 мг/сут с ее титрованием по мере необходимости каждые 2–4 нед для достижения целевого уровня МК. При непереносимости аллопуринола или наличии у пациента хронической болезни почек используется фебуксостат в дозе 80–120 мг/сут. Эффективность этого препарата выше, чем у аллопуринола; кроме того, при его приеме, как правило, не требуется титрования дозировки, и он безопасен при умеренном снижении скорости клубочковой фильтрации. Профиль безопасности фебуксостата в отношении сердеч-



но-сосудистых заболеваний требует дальнейшей детализации, хотя в клинических исследованиях получены доказательства равной безопасности аллопуринола и фебуксостата [6].

Несмотря на наличие эффективных уратснижающих препаратов, подагра зачастую плохо поддается коррекции [7, 8]. Среди причин этого как недостаточное следование врачом существующим рекомендациям при назначении препаратов, так и низкая приверженность пациентов назначенному лечению [9]. В ретроспективном исследовании Riedel A.A. et al. среди 9482 пациентов с подагрой, которым были назначены уратснижающие препараты, лишь 18% продолжали принимать аллопуринол через 2 года от начала терапии [10]. Другое исследование показало, что из 4166 больных, которым была назначена УСТ, более 50% не придерживались лечения; особенно это касалось лиц более молодого возраста (<50 лет), пациентов с меньшим количеством сопутствующих заболеваний и тех, кто не посещал врача (терапевта или ревматолога) [11]. Такие результаты указывают на важность активного информирования пациентов об их заболевании. Было установлено, что обучение больных улучшает приверженность к терапии, уменьшает количество приступов подагры и увеличивает количество пациентов, достигших целевого уровня МК [12].

**Цель нашего исследования** – оценить приверженность к УСТ пациентов с подагрой, обследованных в ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период с января по май 2021 г. Был выполнен прямой опрос 53 пациентов обоего пола старше 18 лет, страдающих подагрой: 21 из них госпитализировался в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с различными диагнозами, 32 больных из базы данных стационара были приглашены по телефону для осмотра и заполнения анкеты.

Возраст больных находился в диапазоне 32–85 лет, средний показатель  $55,0 \pm 8,8$  лет. Среди участников исследования преобладали мужчины – 49 (92,4%). Длительность заболевания варьировала от 1 года до 23 лет, в среднем она составляла  $9,1 \pm 5,2$  лет.

Критериями включения в исследование служили наличие подагры, согласие на осмотр и заполнение опросника. Диагноз подагры всем пациентам был подтвержден в соответствии с классификационными критериями Американского колледжа ревматологии (ACR) / Европейской антиревматической лиги (EULAR) от 2015 г. [13].

В ходе исследования использовался оригинальный опросник для пациентов с подагрой. Задавались вопросы о возрасте, длительности заболевания, количестве подагрических приступов за последние 12 мес, частоте и последнем эпизоде осмотра ревматологом, соблюдении гипоурикемической диеты, о том, применяет ли пациент уратснижающие препараты, какие именно и в какой дозировке, а если не принимает, то по какой причине.

Все пациенты осматривались на наличие тофусов. 37 больным выполнено определение уровня МК. У оставшихся 16 человек на момент осмотра был активный приступ подагры, в связи с чем у них содержание МК в крови не анализировалось.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы MS Excel 2010. Использовались параметрические и непараметрические методы статистики. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 53 обследованных пациентов только у 11,3% не было приступов подагры за последние 12 мес; у остальных 88,7% приступы сохранялись (табл. 1). Большинство пациентов (45,3%) имело 1–3 приступа за последние 12 мес, примерно треть – от 4 до 9 обострений за год. Доля больных, у которых приступы случались чаще ( $\geq 10$  раз), составила седьмую часть опрошенных.

Таблица 1. Количество приступов подагры за 12 мес у пациентов, включенных в исследование

| Количество приступов        | Количество пациентов (всего 53) |
|-----------------------------|---------------------------------|
| 0                           | 6 (11,3%)                       |
| 1–3                         | 24 (45,3%)                      |
| 4–9                         | 16 (30,2%)                      |
| 10 и более                  | 7 (13,2%)                       |
| <b>Всего имели приступы</b> | <b>47 (88,7%)</b>               |

При осмотре тофусы были выявлены у 35,8% человек (рис. 1). По литературным данным, тофусы формируются приблизительно у 30% больных подагрой, как правило, при длительности заболевания более 5–6 лет в отсутствие адекватной УСТ [3].

Все опрошенные знали о необходимости соблюдения гипоурикемической диеты и имели представление о продуктах, которые нужно ограничивать в рационе (рис. 2). При этом почти половина больных диету не соблюдала вовсе, 51,0% диету соблюдали или старались придерживаться ее с периодическими отступлениями. Количественные данные о соблюдении диеты больными с подагрой в литературе мы не встретили.



Рис. 1. Доли тофусной и бестофусной форм подагры у пациентов, включенных в исследование

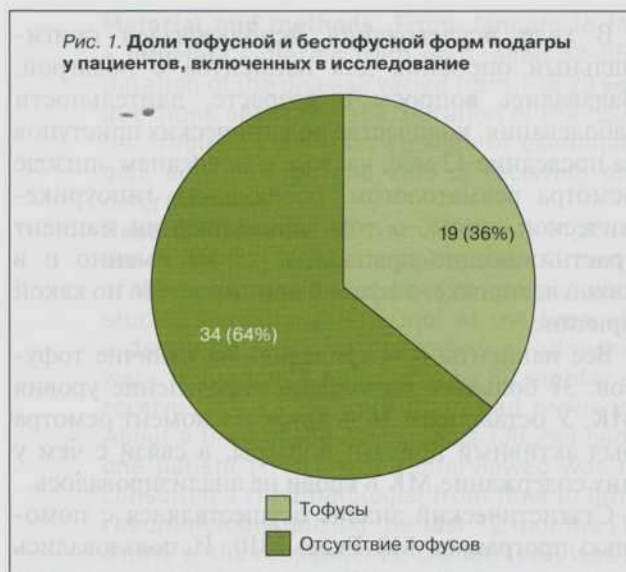
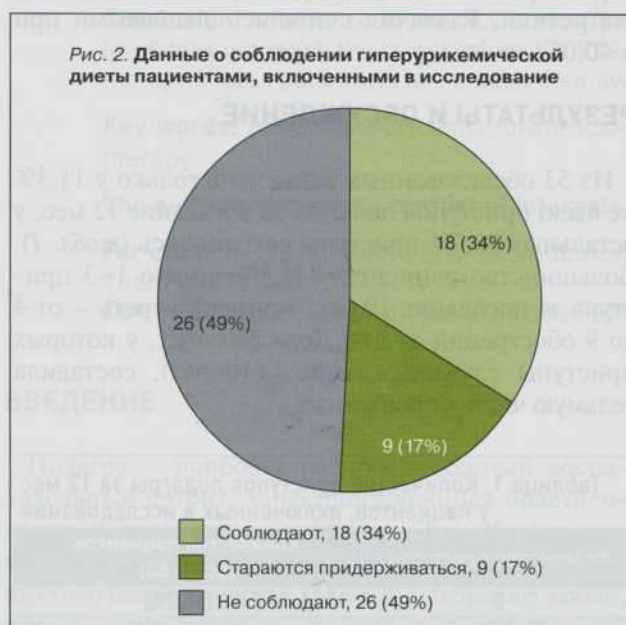


Рис. 2. Данные о соблюдении гиперурикемической диеты пациентами, включенными в исследование



УСТ получали 51,0% исследуемых пациентов. 92,6% из них на момент опроса принимали аллопуринол, при этом большинство – в фиксированной дозе 100 мг/сут (длительность приема от 2 мес до 13 лет; табл. 2). Нужно отметить, что ни у кого из этих пациентов лечащим врачом никогда не предпринималось попыток коррекции дозы препарата. 11,3% опрошенных получали более высокие дозы аллопуринола (от 200 до 400 мг/сут), еще 9,4% применяли это лекарственное средство лишь эпизодически (время от времени).

Всего 3,8% пациентов получали фебуксостат в дозе 80 мг/сут. 49,0% человек УСТ не получали. Из них 13,2% пациентов принимали аллопуринол ранее, но самостоятельно его себе отменили. Причиной отмены были отсутствие подагрических приступов, сохраняющиеся приступы на фоне приема аллопуринола, неготовность больного к пожизненной УСТ. У 5,7% пациентов имелась непереносимость

аллопуринола, при этом фебуксостат в качестве альтернативного препарата им не назначался. 30,2% опрошенных никогда не принимали УСП.

Таблица 2. Данные об уратснижающей терапии у пациентов, включенных в исследование

| Терапия                                   | Количество пациентов (n=53) | Всего получали/не получали уратснижающую терапию |
|---|-----------------------------|--|
| Аллопуринол 100 мг/сут                    | 14 (26,4%)                  | 27 (51,0%)                                       |
| Аллопуринол 20–400 мг/сут                 | 6 (11,3%)                   |  |
| Аллопуринол эпизодически                  | 5 (9,4%)                    |  |
| Фебуксостат 80 мг/сут                     | 2 (3,8%)                    |  |
| Самостоятельная отмена аллопуринола       | 7 (13,2%)                   | 26 (49,0%)                                       |
| Непереносимость аллопуринола              | 3 (5,7%)                    |  |
| Никогда не получали уратснижающую терапию | 16 (30,2%)                  |  |

В целом низкая приверженность пациентов к УСТ при подагре является всеобщей терапевтической проблемой: по результатам различных исследований, показатели приверженности варьируются в достаточно широких пределах – от 10 до 46% [14]. В исследовании с использованием большой базы данных первичной медицинской помощи в Великобритании было установлено, что только около 40% больных подагрой придерживаются или частично придерживаются терапии [15]. В свою очередь, ретроспективное исследование в Израиле продемонстрировало, что лишь 17% пациентов продолжали принимать аллопуринол через один год от начала терапии этим препаратом [16], а в Италии этот показатель и вовсе составлял только 3,2% [17]. В популяционном когортном исследовании в Швеции с участием 7709 больных подагрой было выявлено, что в течение года после установления диагноза подагры лишь 32% из них получали УСТ, а из тех, кто начал лечение, 75% прекратили терапию в течение первых двух лет [18].

Важно отметить, что исследования, основанные на опросе пациентов, позволяют получить более высокие показатели приверженности к терапии, по сравнению с теми, которые основаны на других показателях, например, электронных записях рецептов [13]. Так, процент приверженности к УСТ в исследованиях Silva L. et al. [19] и Martini N. et al. [20], основанных на самоотчете пациентов, составил 53 и 79% соответственно. Приверженность к терапии среди больных в нашей выборке составил 51,0%, что является достаточно низким показате-



лем и в целом соответствует результатам аналогичных исследований.

Около трети человек (30,2%) нашей выборки никогда ранее не осматривались ревматологом; подагра была диагностирована и рекомендации по лечению давались врачами других специальностей – терапевтами, хирургами, врачами общей практики (рис. 3).

Только один больной (1,9%) из опрошенных наблюдался ревматологом регулярно. 67,9% пациентов консультировались ревматологами время от времени. При этом осмотрены ревматологом в течение последних 12 мес были лишь 5 пациентов (13,9% от группы периодически наблюдающихся).

В мире в целом наблюдается низкая приверженность врачей первичной медицинской помощи клиническим рекомендациям по лечению подагры [21]. Например, в исследовании Halpern R.

et al. из 18 243 больных подагрой только 55% были назначены уратснижающие препараты [22]. Отсутствие информации о принципах и необходимости лечения, а также точных инструкций по приему лекарства и его побочных явлениях негативно влияет на соблюдение пациентами рекомендаций. Назначение УСТ неспециалистом, по сравнению с ревматологами, также относится к предикторам плохой приверженности лечению [23].

При сравнении групп больных, получавших различную УСТ, а также такую терапию не получавших, по количеству приступов подагры за последние 12 мес наибольшее количество обострений ожидаемо наблюдалось в группе пациентов без терапии (рис. 4). В группе пациентов, получавших аллопуринол 100 мг/сут, только у двух опрошенных подагрических приступов не было. У большинства больных, получавших более высокие дозы аллопуринола (200–400 мг/сут), также сохранялись приступы подагры, что может говорить о неудовлетворительном подборе дозы этого препарата. У пациентов, получавших фебуксостат, приступов подагры в течение последнего года не было, что согласуется с данными международных исследований [24].

При сравнении групп больных, соблюдавших и не соблюдавших гипоурикемическую диету, значительных различий по количеству приступов подагры за последние 12 мес мы не обнаружили ( $p > 0,05$ ; рис. 5).

69,8% опрошенных был определен уровень МК. Лишь 3 из них (8,1%) имели целевой показатель МК  $< 6,0$  мг/дл. Один из этих пациентов получал аллопуринол в дозе 300 мг/сут и соблюдал гипоурикемическую диету, двое других соблюдали диету, но аллопуринол самостоятельно себе ранее отменили. У остальных больных уровень МК находился в диапазоне 6,0–12,9 мг/дл, в среднем  $8,3 \pm 1,5$  мг/дл. При этом в группе пациентов,

Рис. 3. Доля участников исследования, наблюдающихся ревматологом

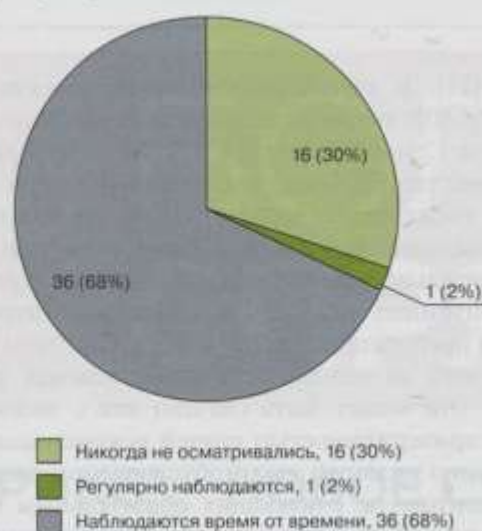


Рис. 4. Количество приступов подагры за последние 12 мес у пациентов с уратснижающей терапией и без нее

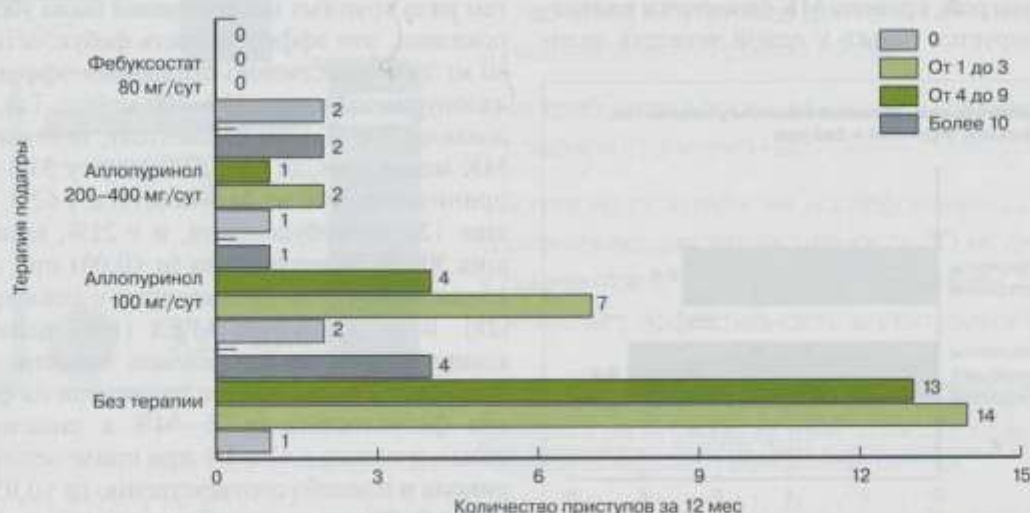
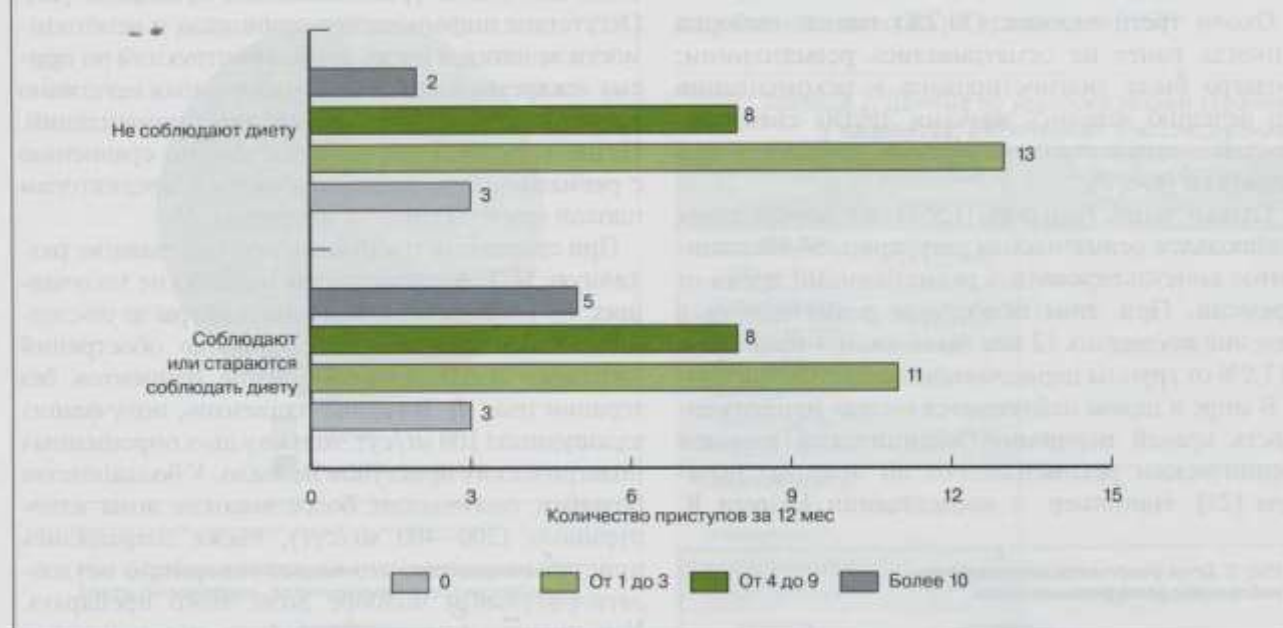




Рис. 5. Количество приступов подагры за последние 12 мес и соблюдение диеты пациентами, включенными в исследование



получавших терапию ( $n=16$  человек), средний показатель МК составлял  $6,9 \pm 1,6$  мг/дл, а в группе без терапии ( $n=21$ ) —  $8,3 \pm 1,5$  мг/дл (рис. 6). Статистически достоверных различий между уровнем МК в этих групп тем не менее не наблюдалось ( $p=0,52$ ). Это, вероятно, может также косвенно свидетельствовать о неудовлетворительном подборе дозы уратснижающих препаратов исследованным пациентам.

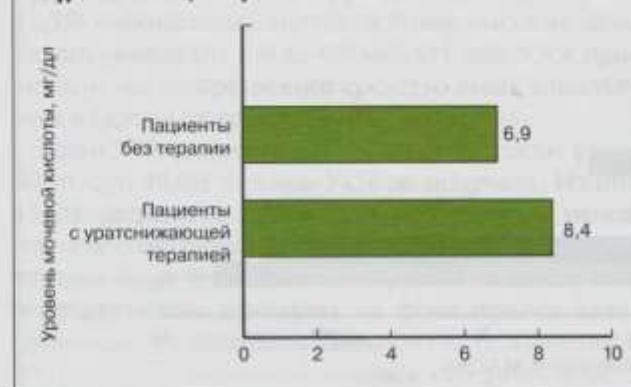
У 30,2% опрошенных на момент осмотра был активный приступ подагры, поэтому уровень МК у них не анализировался.

Несмотря на имеющиеся рекомендации по лечению гиперурикемии [5, 25], терапия нередко плохо контролируется, а цели лечения часто не достигаются. Wall G.C. et al. продемонстрировали в своем исследовании, что в учреждениях первичной медицинской помощи, где лечится большинство больных подагрой, уровень МК сыворотки ежегодно контролируется только у одной четверти чело-

век [21]. В других исследованиях показано, что менее 50% пациентов достигают целевого уровня МК за 12 мес терапии [26, 27]. По нашим данным, количество больных, достигших целевого уровня МК, также крайне мало, что было указано выше.

Обращает на себя внимание, что лишь приблизительно у пятой части больных, получающих аллопуринол (22,2%), проводилось титрование дозы препарата выше 100 мг/сут. При этом только у одного из них был достигнут целевой уровень МК. Это может быть связано как с недостаточной приверженностью врачей рекомендациям по лечению подагры, так и обусловлено поведением пациентов, не считающих обязательным выполнять врачебные рекомендации. В связи с этим перспективным представляется более широкое применение фебуксостата, титрование дозы которого в большинстве случаев не требуется. По результатам ряда крупных исследований было убедительно показано, что эффективность фебуксостата в дозе 80 мг/сут существенно превышает эффективность аллопуринола в дозе 100–300 мг/сут. Так, в исследовании FACT (760 пациентов), целевой уровень МК менее 6 мг/дл был достигнут у 53% больных, принимавших 80 мг фебуксостата, у 62%, получавших 120 мг фебуксостата, и у 21%, использовавших 300 мг аллопуринола ( $p < 0,001$  при сопоставлении любой дозы фебуксостата с аллопуринолом) [28]. В исследовании APEx (1067 пациентов) к концу исследования целевой уровень МК был достигнут у большинства пациентов на фоне приема фебуксостата (у 76–94% в зависимости от дозы), и только у 41 и 1% при применении аллопуринола и плацебо соответственно ( $p < 0,05$  для всех групп фебуксостата в сравнении с группами алло-

Рис. 6. Средний уровень мочевой кислоты у пациентов с уратснижающей терапией и без нее







# БОЛЬ НЕ СПРЯЧЕШЬ

## АЗУРИКС® – НОВОЕ СЛОВО В ЛЕЧЕНИИ ПОДАГРЫ



- Фебуксостат – сильный селективный ингибитор обеих форм ксантиноксидазы\*
- 1 таблетка в сутки без длительной титрации дозы и независимо от приема пищи\*
- Не требуется коррекции дозы у пациентов с легкой и средней степенью нарушения функции почек\*
- Согласно результатам исследования CONFIRMS, уратснижающая эффективность 80 мг фебуксостата у пациентов с подагрой и нарушением функции почек превышает эффективность аллопуринола 300/200 мг\*\*

\* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Азурикс®  
\*\* Многочетное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, n=2269. Becker MA, Schumacher HR. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. Arthritis Res Ther. 2010;12(2):R63.  
Регистрационный номер: ЛП-004799-130418, последнее изменение 27.08.2020  
Информация для медицинских и фармацевтических работников.

alium

МНН ФЕБУКСОСТАТ

PAIN-34-052021

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА



пуринола и плацебо) [29]. По результатам исследования CONFIRMS (2269 пациентов), при приеме 80 мг/сут фебуксостата нормоурикемия была достигнута в 67% наблюдений, и только в 45% при использовании 300 мг аллопуринола [30]. При этом в большинстве исследований не получено статистически достоверных различий между группами по развитию неблагоприятных реакций, в том числе сердечно-сосудистых катастроф. Кроме того, в исследовании FAST было показано, что лечение в условиях реальной клинической практики аллопуринолом и фебуксостатом демонстрирует схожую кардиоваскулярную безопасность [6].

Низкая приверженность к УСТ обусловлена многими факторами, ведущий из которых – недостаточная осведомленность пациентов о своем заболевании. Согласно обновленным рекомендациям EULAR 2016 г., каждый пациент с подагрой должен быть полностью информирован о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, коморбидных патологиях, принципах терапии острого приступа артрита и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения сывороточного уровня МК ниже целевого уровня [25]. Обучение больных пода-

грой приводит к повышению комплаентности и более частому достижению успехов в лечении. Так, Rees F. et al. изучили эффективность обучения пациентов средним медицинским персоналом, которое включало также индивидуальные рекомендации по образу жизни и терапии, и обнаружили, что 92% больных достигли целевого уровня МК в течение 12-месячного периода. Авторы также обнаружили уменьшение количества острых приступов подагры при использовании такого вмешательства [12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Приверженность к терапии среди пациентов с подагрой в нашем исследовании оказалась низкой, что в целом соответствует результатам других аналогичных исследований в мире.

2. У большинства обследованных (91,9%) уровень МК не достигал целевых значений.

3. Одним из важнейших путей, способствующих повышению приверженности к терапии больных подагрой, является повышение их информированности о своем заболевании и принципах его лечения.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ruoffa G., Edwards N.L. Overview of serum uric acid treatment targets in gout: Why less than 6 mg/dL. *Postgrad Med.* 2016; 128(7): 706–15. doi: 10.1080/00325481.2016.1221732.
2. Doherty M. New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 Suppl 2: ii2–ii8. doi: 10.1093/rheumatology/kep086.
3. Richette P., Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010; 375(9711): 318–28. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
4. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6(1): 30–38. doi: 10.1038/nrrheum.2009.236.
5. Клинические рекомендации. Подагра. Ассоциация ревматологов России. 2018. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/251\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/251_1) [дата обращения – 01.10.2021]. [Clinical guidelines. Gout. Association of Rheumatologists of Russia. 2018. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/251\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/251_1) [date of access – 01.10.2021] [In Russ.]].
6. Mackenzie I.S., Ford I., Nuki G. et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): A multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020; 396(10264): 1745–57. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0.
7. Hamburger M., Baraf H.S., Adamson T.C. 3rd et al. Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med.* 2011; 123(6 Suppl 1): 3–36. doi: 10.3810/pgm.2011.11.2511.
8. Edwards N.L., Sundry J.S., Forsythe A. et al. Work productivity loss due to flares in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *J Med Econ.* 2011; 14(1): 10–15. doi: 10.3111/13696998.2010.540874.
9. Oderda G.M., Shiozawa A., Walsh M. et al. Physician adherence to ACR gout treatment guidelines: perception versus practice. *Postgrad Med.* 2014; 126(3): 257–67. doi: 10.3810/pgm.2014.05.2774.
10. Riedel A.A., Nelson M., Joseph-Ridge N. et al. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. *J Rheumatol.* 2004; 31(8): 1575–81.
11. Edwards R.R., Wasan A.D., Bingham C.O. et al. Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(3): R61. doi: 10.1186/ar2684.
12. Rees F., Jenkins W., Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(6): 826–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201676.
13. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N. et al. 2015 Gout classification criteria: An American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015; 67(10): 2557–68. doi: 10.1002/art.39254.
14. de Vera M.A., Marcotte G., Rai S. et al. Medication adherence in gout: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66(10): 1551–59. doi: 10.1002/acr.22336.
15. Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(4): 661–67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463.
16. Zandman-Goddard G., Amital H., Shamrayevsky N. et al. Rates of adherence and persistence with allopurinol therapy among gout patients in Israel. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52(6): 1126–31. doi: 10.1093/rheumatology/kes431.
17. Mantarro S., Capogrosso-Sansone A., Tuccori M. et al. Allopurinol adherence among patients with gout: an Italian general practice database study. *Int J Clin Pract.* 2015; 69(7): 757–65. doi: 10.1111/ijcp.12604.



18. Dehlin M., Ekstrom E.H., Petzold M. et al. Factors associated with initiation and persistence of urate-lowering therapy. *Arthritis Res Ther.* 2017; 19(1): 6. doi: 10.1186/s13075-016-1211-y.
19. Silva L., Miguel E., Peiteado D. et al. Compliance in gout patients. *Acta Reumatol Port.* 2010; 35(5): 466-74.
20. Martini N., Bryant L., Te Karu L. et al. Living with gout in New Zealand: an exploratory study into people's knowledge about the disease and its treatment. *Clin Rheumatol.* 2012; 18(3): 125-29. doi: 10.1097/RHU.0b013e31824e1f6f.
21. Wall G.C., Koenigsfeld C.F., Hegge K.A., Bottenberg M.M. Adherence to treatment guidelines in two primary care populations with gout. *Rheumatol Int.* 2010; 30(6): 749-53. doi: 10.1007/s00296-009-1056-7.
22. Halpern R., Mody R.R., Fuldeore M.J. et al. Impact of non-compliance with urate-lowering drug on serum urate and gout-related healthcare costs: administrative claims analysis. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(7): 1711-19. doi: 10.1185/03007990903017966.
23. Solomon D.H., Avorn J., Levin R., Brookhart M.A. Uric acid lowering therapy: prescribing patterns in a large cohort of older adults *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(5): 609-13. doi: 10.1136/ard.2007.076182.
24. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: Long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 93.
25. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1): 29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
26. Becker M.A., Fitz-Patrick D., Choi H.K. et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: the LASSO study. *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 45(2): 174-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.005.
27. Khanna D., Khanna P.P., Hagerly D. et al. Patients that continue to flare despite apparent optimal urate lowering therapy. *Arthritis Rheum.* 2013; 72(Suppl 3): A713-A714. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2109.
28. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005; 353(23): 2450-61. doi: 10.1056/NEJMoa050373.
29. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: A 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(11): 1540-48. doi: 10.1002/art.24209.
30. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2): R63. doi: 10.1186/ar2978.

Поступила/Received: 21.09.2021

Принята в печать/Accepted: 13.10.2021



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Елена Владимировна Щемелева**, к.м.н., научный сотрудник отдела неотложной кардиологии и ревматологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе». Адрес: 192071, г. Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3. Тел.: 8 (921)-928-87-38. E-mail: schemeleva@yandex.ru

**Елена Андреевна Скородумова**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии и ревматологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе». Адрес: 192071, г. Санкт-Петербург, Будапештская ул., д.3. Тел.: +7(921)-327-65-10. E-mail: elskor@mail.ru

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Elena V. Schemeleva**, PhD, researcher of the Department of emergency cardiology and rheumatology, I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. Address: 192071, Saint Petersburg, 3 Budapeshtskaya Str. Tel.: +7 (921) 928-87-38. E-mail: schemeleva@yandex.ru

**Elena A. Skorodumova**, MD, leading researcher of the Department of emergency cardiology and rheumatology, I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. Address: 192071, Saint Petersburg, 3 Budapeshtskaya Str. Tel.: +7 (921) 327-65-10. E-mail: elskor@mail.ru



©В.А. Невзорова, Ж.В. Бондарева, Е.С. Потапова, Д.В. Егорова, 2021

## ВОПРОСЫ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

В.А. НЕВЗОРОВА, Ж.В. БОНДАРЕВА, Е.С. ПОТАПОВА, Д.В. ЕГОРОВА

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Владивосток



**Аннотация.** Программы по первичной профилактике инфекционных заболеваний относят к приоритетным направлениям развития современной системы здравоохранения. Вакцинопрофилактика рассматривается как стратегия, направленная на поддержание утраченного иммунного ответа вследствие увеличения продолжительности жизни человека, появления дополнительных возможностей управления инфекциями, вносящими вклад в развитие хронических неинфекционных заболеваний, либо новыми инфекциями, примером которых является COVID-19. Среди всего многообразия проблем, связанных с необходимостью разработки национального календаря прививок взрослого населения, особый интерес вызывает вакцинация от сезонного и эпидемического гриппа, пневмококковой инфекции и COVID-19. Поддержание адекватного коллективного иммунного ответа возможно только при достижении высоких целевых показателей проведения вакцинопрофилактики с использованием отработанных организационных, методических приемов и принципов иммунизации на международном и национальном уровнях.

**Ключевые слова:** вакцинопрофилактика, национальный календарь прививок, грипп, пневмококковая инфекция, COVID-19.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** В.А. Невзорова, Ж.В. Бондарева, Е.С. Потапова, Д.В. Егорова. Вопросы иммунопрофилактики в практике врача-терапевта.

Терапия. 2021; 8: 102–114.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.102-114>

102

## ISSUES OF IMMUNOPROPHYLAXIS IN THE PRACTICE OF A GENERAL PRACTITIONER

NEVZOROVA V.A., BONDAREVA ZH.V., POTAPOVA E.S., EGOROVA D.V.

Pacific State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Vladivostok

**Abstract.** Programs for the primary prevention of infectious diseases, which begin in childhood and continue throughout a person's life, are among the priority areas of development of the modern healthcare system. Vaccine prophylaxis is considered as a strategy aimed at maintaining a lost immune response due to an increase in human life expectancy, the emergence of additional opportunities for managing infections that contribute to the development of chronic non-communicable diseases, or new infections, an example of which is COVID-19. Among the variety of problems associated with the need for constant hard work in the field of developing a national vaccination calendar for adults, vaccination against seasonal and epidemic influenza, pneumococcal infection and COVID-19 is of particular interest. Maintaining an adequate collective immune response is possible only when achieving high targets for vaccination with the use of proven organizational, methodological techniques and principles of immunization at the international and national levels.

**Key words:** immunoprophylaxis, national vaccination calendar, influenza, pneumococcal infection, COVID-19.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Nevzorova V.A., Bondareva Zh.V., Potapova E.S., Egorova D.V. Issues of immunoprophylaxis in the practice of a general practitioner.

Therapy. 2021; 8: 102–114.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.102-114>



## ВВЕДЕНИЕ

Вакцинопрофилактика по праву считается одним из самых важных и эффективных достижений медицины. Иммунизация, по разным оценкам, ежегодно спасает от 3 до 6 млн жизней во всем мире [1]. Проведение массовых прививок по-прежнему является одним из экономически оправданных инструментов профилактики вакциноуправляемых инфекционных заболеваний [2, 3].

Программы по первичной профилактике инфекционных заболеваний, начинающиеся в детском возрасте и продолжающиеся на протяжении всей жизни человека, относят к приоритетным направлениям развития современной системы здравоохранения. С одной стороны, иммунизация позволяет управлять заболеваемостью и смертностью населения от инфекционных болезней, а с другой – служит мощным инструментом в снижении смертности от ведущих хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [2, 4].

Иммунизация населения на протяжении всей жизни человека рассматривается как ключ к решению глобальных проблем здравоохранения, которые сопровождают демографические изменения [5]. Иммунопрофилактика позволила достичь ликвидации оспы и полиомиелита во многих странах мира, в том числе в России, существенно снизить смертность и заболеваемость населения инфекционными болезнями, а также обеспечить эффективную защиту населения в очагах инфекций, включая особо опасные болезни, и ограничить распространение ряда бактериальных и вирусных заболеваний [6, 7].

Глобальный охват вакцинацией детей – яркий пример бережного отношения к сохранению устойчивого демографического потенциала населения планеты [8]. Однако в отличие от детей, применительно к которым отработаны организационные и методические приемы и принципы иммунизации, в вопросах необходимости и порядка проведения вакцинации взрослого населения существуют определенные противоречия [9].

## ЗАДАЧИ И ПРОБЛЕМЫ ВАКЦИНАЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ

Национальные календари вакцинации традиционно были ориентированы на детей, однако в связи с увеличением продолжительности жизни и доли населения, относящейся к старшей возрастной категории, остро встал вопрос о разработке национальных программ вакцинации взрослых [10]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в период с 2000 по 2050 г. доля лиц в возрасте 60 лет и старше составит более трети всего населения планеты [11, 12].

Такие инфекционные заболевания, как грипп, пневмококковая инфекция, коклюш, корь, дифтерия, столбняк выявляются у пациентов всех возрастных групп. В результате традиционно эффективной профилактики инфекционных заболеваний у детей именно взрослое население оказалось в зоне риска возникновения болезней, предупреждаемых с помощью вакцин. Однако охват взрослого населения иммунизацией с применением рекомендованных для этой возрастной категории вакцин остается ниже целевых показателей, обозначенных в рекомендованных документах [13, 14].

Расширение преимуществ вакцинации против инфекционных заболеваний с детства на протяжении всей жизни становится все более насущным приоритетом в силу возможности управления иммунным ответом у лиц старшей возрастной категории для формирования эффективного профилактического стандарта оказания медицинской помощи [15].

В современном мире программы иммунизации взрослого населения приносят значительную выгоду на индивидуальном, общественном и социально-экономическом уровнях; они уже не только нацелены на предотвращение преждевременной смерти, но служат задачам улучшения общего состояния здоровья и благополучия на протяжении всей жизни. Как для общества, так и отдельных людей важно не только увеличение продолжительности жизни, но и количество лет, проведенных в хорошем состоянии здоровья [16, 17].

Взрослые нуждаются в вакцинации по целому ряду причин. Во-первых, иммунизация – безопасный и наиболее целесообразный способ выработки в организме человека иммунного ответа от управляемых с ее помощью патогенов. Другой весомый аргумент в пользу вакцинации – возможность защитить окружающих, которым ряд прививок может быть противопоказан, например, новорожденных, пациентов с тяжелой соматической патологией в определенные периоды ее течения, лиц с видами аллергии, зависимыми от компонентов, входящих в состав вакцин и др. [18].

Пожилые люди и лица, страдающие ХНИЗ, подвергаются более высокому риску заражения инфекционными болезнями и могут иметь серьезные осложнения в результате инфицирования. Вакцинация достоверно снижает риск развития и тяжелого течения инфекционной патологии, уменьшает вероятность развития осложнений заболеваний и летального исхода от них [19, 20].

Бустерные дозы вакцин могут потребоваться в том случае, если гарантией иммунитета от того или иного заболевания является высокий уровень нейтрализующих антител, который не может быть обеспечен механизмами иммунологической памяти (например, при столбняке) или не может быть достигнут своевременно для предотвращения



заболевания, поскольку его инкубационный период короче, чем время на повышение иммунитета (например, менингококк). К важным направлениям в программах иммунизации взрослого населения относится формирование календаря прививок для выбранных целевых групп, определенных по возрасту, существующим хроническим заболеваниям, иммунодефициту или таким условиям, как беременность, профессиональная деятельность (например, работа в медицинских учреждениях) или поездки за границу [21, 22].

Ряд инфекций, например грипп, пневмококковая инфекция, имеют доказанную взаимосвязь с развитием или прогнозированием неблагоприятного исхода ХНИЗ, увеличением числа госпитализаций и риском смерти от других причин. Иммунизация может значительно снизить эти риски. Вакцинация взрослых пациентов с сердечно-сосудистой патологией, бронхолегочными заболеваниями улучшает течение ХНИЗ, позволяет снизить частоту обострений коморбидной патологии и смертность от сопутствующих заболеваний [23–25].

Исследования влияния вакцинации против гриппа у пожилых людей демонстрируют снижение частоты инсульта и острого инфаркта миокарда примерно на 20%, а исследования у пожилых пациентов из группы риска, по крайней мере с одной сопутствующей патологией, показывают четкий эффект дозы в течение нескольких сезонов гриппа [26, 27].

Взрослым может потребоваться вакцинация от управляемых инфекций, если они не были привиты полностью или частично в детстве или в связи с появлением новых важных вакцин в промежутке между детским и взрослым возрастом. Особый интерес вызывает возможность с помощью вакцинации управлять риском возникновения онкологических заболеваний. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer), выделяют 10 инфекционных агентов, для которых доказана роль в возникновении рака: это вирусы гепатита В и С, *H. pylori*, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, *Shistosoma haematobium*, вирус иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1), вирус Эпштейна–Барр, герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, и вирус папилломы человека (ВПЧ). Прогнозные исследования утверждают, что проведение широкомасштабной вакцинации от ВПЧ приведет к реальному снижению заболеваемости и смертности, ассоциированной с этим вирусом, прежде всего от рака шейки матки [28]. В настоящее время вакцинация от ВПЧ входит в национальные календари прививок более чем 110 стран. В России обязательная вакцинация от ВПЧ установлена в ряде субъектов — Москве, Московской и Свердловской областях и др.

## АДМИНИСТРАТИВНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ИММУНОВАКЦИНАЦИИ

Осуществление программ вакцинации на национальном уровне — ведущая стратегия в борьбе с болезнями, предупреждаемыми с помощью прививок. Успешная реализация иммунопрофилактики инфекционных болезней и распространение преимуществ вакцинации на все возрастные группы позволят снизить заболеваемость, смертность и расходы на здравоохранение. Приоритетным аспектом реализации программы ВОЗ по иммунизации до 2030 г. (Immunization Agenda 2030) является охват иммунизацией всех этапов жизни человека одновременно с другими медицинскими мероприятиями [29]. По мнению экспертов ВОЗ, формирование и укрепление в обществе антивакцинального лобби является одной из 10 глобальных угроз здравоохранению [30].

Документом, определяющим государственную политику по дальнейшему развитию иммунопрофилактики в России, является распоряжение Правительства РФ № 2390-р «Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г.», утвержденное 18 сентября 2020 г. [31].

Одно из главных направлений программы реализации Стратегии ориентировано на развитие национального календаря прививок, куда планируется включить максимально полный перечень инфекционных заболеваний, контролируемых вакцинами. Национальный календарь прививок пополнят вакцины для профилактики ротавирусной инфекции, ветряной оспы, менингококковой инфекции, ВПЧ. Стратегия предусматривает разработку программ вакцинации для отдельных категорий граждан, в том числе для пациентов с ХНИЗ, беременных женщин, лиц старших возрастных групп, лиц призывного возраста, определенных профессиональных групп. Совершенствование программ вакцинации приоритетных групп населения позволит обеспечить оптимальный контроль заболеваемости, будет способствовать повышению качества и продолжительности жизни.

Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями и дополнениями) служит основой формирования плана профилактических прививок для взрослого населения. Национальный календарь прививок постоянно совершенствуется: добавляются вакцинации против новых инфекций, внедряются новые схемы применения, регистрируются современные препараты [32].



## В ЗОНЕ ОСОБОГО ВНИМАНИЯ: ГРИПП

Один из примеров совершенствования вакцинации от управляемых вирусных инфекций – вакцинация от сезонного и эпидемического гриппа [33]. Прививки против гриппа эффективно предупреждают госпитализации, связанные с этим заболеванием, у людей пожилого возраста [34, 35]. Расчетное число смертей, предотвращенных с помощью ежегодной программы вакцинации против гриппа, является значительным, особенно среди пожилых людей [34]. По данным ВОЗ, смертность от респираторных осложнений сезонного гриппа составляет от 290 до 650 тыс. случаев в год [36]. В связи с этим ВОЗ рекомендует обеспечить ежегодную иммунизацию против сезонного гриппа лицам из групп высокого риска: беременным женщинам, детям в возрасте от 6 мес до 5 лет, пожилым людям (старше 65 лет), пациентам с хроническими заболеваниями, работникам здравоохранения [37].

Приказом Минздрава России от 14.09.2020 № 967н в национальный календарь профилактических прививок внесены изменения, расширяющие перечень категорий граждан, подлежащих вакцинации против гриппа. В число вакцинируемых от гриппа дополнительно включены работники сферы предоставления услуг; лица, работающие вахтовым методом; сотрудники правоохранительных и государственных контрольных органов в пунктах пропуска через государственную границу, работники организаций социального обслуживания и многофункциональных центров, государственные гражданские и муниципальные служащие [38].

Стратегия иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г. устанавливает целевые ориентиры вакцинации от гриппа в общей группе населения до 60%. В ежегодном Постановлении Главного государственного санитарного врача РФ в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. для пациентов, относящихся к группе риска, планируется обеспечить уровень противогриппозной вакцинации не менее 75%. Эти цифры согласуются с целевыми ориентирами по вакцинации от гриппа, установленными ВОЗ [31].

Прививки против гриппа снижают риск заражения гриппом, связанных с гриппом заболеваний и смерти у пожилых людей, пациентов с сопутствующей бронхолегочной патологией, эффективно предотвращают число госпитализаций, ассоциированных с обострением хронических болезней органов дыхания [33].

Мутация вирусов гриппа происходит постоянно, каждый год циркулируют разные штаммы. Выделяют 4 типа вирусов сезонного гриппа – А, В, С и D; среди них наибольшее значение имеют типы А и В [37]. Вакцина против гриппа наиболее эффективна, когда циркулирующие вирусы

хорошо сочетаются с вирусами, содержащимися в вакцинах. В связи с высокой изменчивостью возбудителей гриппа состав сезонных вакцин каждый год обновляется, чтобы обеспечить наибольшую защиту от вирусов гриппа, которые, как показывают исследования, могут быть наиболее распространены в предстоящем сезоне. При проведении вакцинации населения используются прививки, содержащие актуальные для России антигены, которые позволяют обеспечить максимальную эффективность иммунизации [39].

Согласно рекомендациям ВОЗ по составу противогриппозных вакцин на предстоящий сезон по гриппу 2021–2022 гг. для Северного полушария, в состав трехвалентной противогриппозной вакцины (на основе куриных эмбрионов) включены штаммы вирусов гриппа *A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09*, *A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)*, *B/Washington/02/2019*. Для четырехвалентной вакцины, кроме указанных штаммов, введен штамм *B/Phuket/3073/201* [40].

## В ЗОНЕ ОСОБОГО ВНИМАНИЯ: НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

В декабре 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции, возбудителем которой стал вирус *SARS-CoV-2*, стремительно распространившейся по миру. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила пандемию COVID-19, охватившую к настоящему времени практически все страны и континенты, включая Антарктиду. На 11.10.2021 зарегистрировано более 237 млн заболевших, документировано 4 851 749 случаев смерти от COVID-19, что в среднем составляет 2,04% от общей заболеваемости [41].

Прививка против новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом *SARS-CoV-2*, внесена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям Приказом Минздрава России от 09.12.2020 № 1307н. В документе определены уровни приоритета при вакцинации от новой коронавирусной инфекции [42].

Приказом Минздрава России от 03.02.2021 № 47н «О внесении изменения в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2014 № 125н» пересмотрены уровни приоритета при вакцинации против коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом *SARS-CoV-2*. К приоритету первого уровня отнесены лица в возрасте 60 лет и старше, взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских, образовательных организаций, организаций социального обслуживания и многофункциональных центров), лица, проживающие в организациях



социального обслуживания, пациенты с хроническими заболеваниями, в том числе с бронхолегочными, сердечно-сосудистыми патологиями, сахарным диабетом и ожирением, граждане, проживающие в городах с численностью населения 1 млн и более [43].

## ЗНАЧЕНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Иммунизация против гриппа сохраняет свою актуальность в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции в связи с тем, что одновременное инфицирование вирусом гриппа и *SARS-CoV-2* способствует развитию более тяжелых форм заболевания и значительно повышает риск летального исхода [44].

В последнее время привлекает большое внимание возможное взаимодействие между вакцинами и инфекциями, не относящимися к целевому заболеванию. Несколько недавних исследований продемонстрировали потенциальное положительное влияние вакцинации против гриппа на восприимчивость к COVID-19 [45].

Немалый интерес представляют исследования о перекрестных защитных механизмах вакцинации против гетерологичных инфекций, при которых клетки иммунологической памяти способны быстро и эффективно уничтожать даже неродственные патогены. Гетерологичные иммунные ответы наиболее типичны для вирусных и других внутриклеточных инфекций, где ведущую роль в защите организма играют Т-клетки. В качестве основного механизма такого иммунного ответа рассматривают долгосрочное усиление врожденного иммунитета, который также называют «тренированный иммунитет». Иммунологическая память не является исключительной особенностью адаптивного иммунного ответа, функции иммунной памяти также могут быть обнаружены в клетках врожденного иммунитета [46].

Механизмы врожденного иммунного ответа могут запускаться как естественными инфекциями, так и вакцинами. Эпидемиологические исследования подтверждают, что, помимо эффектов, специфичных для конкретной патологии, вакцины против инфекционных заболеваний оказывают неспецифическое влияние на способность иммунной системы бороться с другими патогенами. Например, в рандомизированных исследованиях применение противотуберкулезных и противокоревых вакцин ассоциируется со значительным снижением общей детской смертности, что нельзя полностью объяснить профилактикой целевого заболевания [47]. Исследователи полагают, что неспецифические эффекты вакцин связаны с перекрестной реактивностью адаптивной иммунной системы с неродственными патогенами. Концепция «тренирован-

ного иммунитета» дает новое представление об иммунной системе и о том, как вакцины могут модулировать ее ответ, чтобы повлиять на общую сопротивляемость болезни [48].

Исследования продемонстрировали, что иммунизация от гриппа может обеспечить некоторую защиту от вируса *SARS-CoV-2* за счет усиления именно врожденной иммунной системы, не нацеленной на конкретный патоген. Вакцинация против гриппа связана с более низкой смертностью среди пациентов с COVID-19 и потребностью в интенсивной госпитальной помощи у вакцинированных от гриппа пациентов [49].

Результаты популяционного исследования в Италии в 2019 г. с охватом лиц старше 65 лет показали более низкие показатели заболеваемости новой коронавирусной инфекцией среди привитых от гриппа лиц по сравнению с лицами, не получивших вакцину. Ученые отметили, что чем выше уровень охвата вакцинацией против гриппа среди пожилого населения, тем ниже распространение и легче течение COVID-19 [50].

Сведения о положительном влиянии вакцинации против гриппа на распространенность COVID-19 предполагают ее эффективное использование для защиты от обеих инфекций.

Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) рекомендуют совместить прививку от гриппа с получением одного из двух компонентов вакцины против COVID-19 либо ревакцинацией. По информации CDC, прививки от COVID-19 теперь можно делать без учета сроков введения других вакцин; рекомендовано одновременное введение вакцины COVID-19 и других вакцин в тот же день, а также совместное их введение в течение 14 дней [51].

Прививочная кампания против гриппа в 2021 г. в России проходит одновременно с вакцинацией от COVID-19. Роспотребнадзор рекомендует соблюдать интервал не менее 1 мес между прививками против этих заболеваний. Допускается совмещение антигриппозной вакцины с иммунизацией против пневмококковой и ряда других инфекций [52].

## В ЗОНЕ ОСОБОГО ВНИМАНИЯ: ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Пневмококковая инфекция вызывает больше смертей, чем все инфекции другой этиологии вместе взятые. *Streptococcus pneumoniae* — наиболее распространенная причина бактериальных инфекций, приводящих к значительной заболеваемости и смертности во всем мире. По данным ВОЗ, в 2017 г. смерть от инфекций нижних дыхательных путей в 203 104 случаях среди взрослых в возрасте 50–69 лет и 456 096 случаях в возрастной группе старше 70 лет была связана именно с пневмококком [53]. На основе клинических проявлений выделяют следу-



ющие формы пневмококковой инфекции: здоровое носительство, локальные (неинвазивные) формы, инвазивные формы заболевания.

Наиболее высокие уровни заболеваемости и смертности от тяжелых форм пневмококковой инфекции наблюдаются в группах детского возраста и среди пожилых пациентов [54]. Проблема пневмококковой инфекции усугубляется не только пожилым возрастом, но и хроническими заболеваниями легких, коморбидной патологией, иммуносупрессией, сочетанной вирусной инфекцией. К тяжелым проявлениям инвазивной пневмококковой инфекции относят пневмонию с бактериемией, менингит, септицемию. Инфекции среднего уха (острый средний отит), синуситы являются менее тяжелыми, но чаще диагностируемыми патологиями, связанным с пневмококком [55].

Наиболее значимым клиническим проявлением пневмококковой инфекции среди взрослых выступает пневмококковая пневмония. Бактериемия встречается у 25–30% пациентов с этим заболеванием [56]. Общий показатель смертности при пневмококковой бактериемии сохраняется высоким и достигает 15–20% среди взрослых и 30–40% среди пациентов пожилого возраста, несмотря на адекватное применение современных антибактериальных препаратов и интенсивное лечение [57].

Носительство пневмококка протекает чаще всего бессимптомно, возбудитель колонизирует слизистые оболочки полости рта и верхних дыхательных путей. В зависимости от популяции и условий примерно 5–10% взрослых и 20–60% детей школьного возраста могут быть носителями этого бактериального агента. Из ротоглотки и носоглотки могут одновременно выделять до четырех серотипов пневмококка, что с учетом роста резистентности к антибиотикам делает проблему особенно актуальной [58].

Существует около 100 известных серотипов *S. pneumoniae*, но большая часть инвазивных заболеваний вызывается 23 серотипами. Серотипы 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F и 23F обычно вызывают инвазивные пневмококковые инфекции среди детей в возрасте до 5 лет. К малоинвазивным, но вызывающим тяжелые инфекции, относятся серотипы 3, 6A, 6B, 9N, 19A, 19F, 23F; к высокоинвазивным, но вызывающим легкие инфекции, — серотипы 1, 4, 5, 7F, 8. Некоторые серотипы, такие как 6B, 9V, 14, 19A, 19F и 23F, по сообщениям исследователей, более, чем другие, ассоциируются с резистентностью к противомикробным средствам [59].

Распространенность серотипов, вызывающих заболевание, варьирует в зависимости от времени и возраста, клинических проявлений заболевания, тяжести течения, географического региона и наличия устойчивости к антибиотикам [60].

Зарегистрированы сезонные и климатические тенденции в отношении инвазивной инфекции и

приобретенной пневмонии, что совпадает с сезонной циркуляцией вируса гриппа, который предрасполагает к возникновению пневмококковой инфекции. Имеются сведения о том, что во время пандемий гриппа внебольничная пневмония становится одним из самых частых его осложнений [61].

В 2007 г. ВОЗ опубликовала рекомендацию включить пневмококковую конъюгированную вакцину (ПКВ) в календарь плановой иммунизации детей младшего возраста [62]. По состоянию на март 2020 г. 146 из 194 стран — членов ВОЗ ввели ПКВ в программу иммунизации на национальном уровне, что позволило значительно снизить заболеваемость тяжелой (инвазивной) пневмококковой инфекцией и пневмонией. Однако даже в странах с высоким доходом охват вакцинацией от пневмококка пожилых людей зачастую остается низким [63].

В России вакцинация против пневмококковой инфекции с 2014 г. включена в обязательную часть национального календаря профилактических прививок. Все дети с двух месяцев жизни подлежат иммунизации с использованием ПКВ13 по схеме «2+1»: первая вакцинация в 2 мес, вторая — в 4,5 мес, ревакцинация против пневмококковой инфекции — в 15 мес. Национальным календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям (Приложение 2 к приказу Минздрава России от 21.03.2014 № 125н с изменениями и дополнениями) вакцинация против пневмококковой инфекции также рекомендована детям в возрасте от 2 до 5 лет, взрослым из групп риска (лица, подлежащие призыву на военную службу, лица старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких, лица старше трудоспособного возраста, проживающие в организациях социального обслуживания) [64].

В качестве обязательного мероприятия вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции пациентов из групп риска включается в современные клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи по терапии, кардиологии, неврологии, онкологии, онкогематологии, нефрологии, пульмонологии, аллергологии, иммунологии, эндокринологии и трансплантологии [65]. Как пример можно привести рекомендации по вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, которые включены в разделы реабилитации пациентов, подлежащих диспансерному наблюдению у терапевта, при хронической сердечной недостаточности [66], язвенном колите [67], болезни Крона [68], старческой астении [69], хронической обструктивной болезни легких [70] и др.

Расширение групп иммунизации против пневмококковой инфекции необходимо проводить за счет выявления лиц любого возраста, входящих в группы риска, относящихся к категориям иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных



лиц. Категория иммунокомпетентных лиц включает пациентов с сахарным диабетом, инсультом в анамнезе, сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническими заболеваниями легких, хроническими заболеваниями печени, ожирением, табачной зависимостью, лиц, работающих в условиях производственных факторов риска, находящихся в специальных условиях пребывания, лиц с поведенческими факторами риска, медицинских работников. В свою очередь, к иммунокомпрометированным лицам принадлежат больные с иммунодефицитными состояниями, включая инфицированных ВИЧ и микобактериями туберкулеза, пациенты после脾эктомии, пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, страдающие нефротическим синдромом, хронической почечной недостаточностью, при которой требуется заместительная почечная терапия, больные с кохлеарными имплантами, подтеканием спинномозговой жидкости, гемоглобинопатиями, пациенты, включенные в лист ожидания на трансплантацию органов и тканей [71].

В настоящее время в национальной программе иммунизации используются две разные пневмококковые вакцины: 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13) и 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ23). Полисахаридные вакцины действуют по механизму Т-независимого иммунного ответа. Инактивированная полисахаридная вакцина включает 23 серотипа пневмококка: 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Однако полисахаридные вакцины недостаточно иммуногены среди детей в возрасте младше 2 лет, поэтому не рекомендованы к применению в этой возрастной группе. В России вакцина ППВ23 разрешена к применению у детей с 2 лет, у взрослых в возрасте от 18 до 64 лет, входящих в группу риска, а также рекомендована всем людям в возрасте от 65 лет и старше в объеме одной дозы [72].

ПКВ формируют Т-зависимый иммунный ответ, который обусловлен набором пневмококковых капсульных полисахаридов, соединенных с иммуногенным белком-носителем, что позволяет усилить иммунный ответ. Особенность этого типа вакцин — хорошая распознаваемость конъюгированного антигена иммунной системой, стимуляция антительного ответа и выработка долговременной иммунологической памяти. ПКВ13 содержит капсульные полисахариды 13 серотипов, которые эффективны в отношении профилактики пневмококковой инфекции у детей за счет вакцинных серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. ВОЗ рекомендует использование ПКВ в программах детской иммунизации во всем мире [59].

По данным ВОЗ, обе вакцины обладают достаточной иммуногенностью для взрослых старше 50 лет [73].

Обзор исследований эффективности и действенности пневмококковой вакцины против пневмонии

и инвазивной пневмококковой инфекции у пожилых людей показывает защитную эффективность обеих вакцин против пневмококков вакцинного типа [74].

Результаты крупномасштабного исследования CAPITA (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults), включившего 85 000 участников, продемонстрировали эффективность ПКВ13 у взрослых в возрасте 65 лет и старше в профилактике пневмококковой инфекции, вызванной вакцинными серотипами, включая инвазивные и неинвазивные случаи без анамнестических данных о предшествующей вакцинации против *S. Pneumoniae* [75]. Эффективность ПКВ13, согласно данным анализа в соответствии с протоколом исследования, составила 45,6% для предотвращения первого эпизода внебольничной пневмонии, вызванной вакциноспецифичными серотипами пневмококка, по сравнению с плацебо. При проведении модифицированного анализа в соответствии с назначенным вмешательством (ITT-анализ) эффективность вакцинации оказалась несколько ниже — 37,7%. Существует мнение, что результаты исследования CAPITA следует трактовать с оговорками, поскольку в него не включались пациенты с иммунодефицитом, и проект проводился до внедрения в Нидерландах массовой иммунизации против пневмококковой инфекции детей без анализа состояния коллективного эффекта вакцинации [76].

В одном из первых опубликованных метаанализов, посвященных эффективности ППВ23 (25 исследований), были получены убедительные доказательства эффективности этой вакцины при профилактике всех инвазивных пневмококковых инфекций (отношение шансов 0,26) и пневмонии в странах с невысоким уровнем доходов в общей популяции пациентов (отношение шансов 0,54) в отличие от стран с высоким уровнем доходов [77]. Более поздние метаанализы с включением исследований разного дизайна показали эффективность ППВ23 в профилактике пневмококковой пневмонии, вызванной любым серотипом пневмококка: она достигала 64% по данным 2 клинических исследований и 48% по результатам 2 когортных исследований. Более высокая эффективность вакцинации ППВ23 была выявлена в клинических исследованиях (период последующего наблюдения — 2,5 года), чем в обсервационных исследованиях (период последующего наблюдения — около 5 лет), что, возможно, связано со снижением иммунной защиты с течением времени [78].

#### СЕРОТИПЫ ПНЕВМОКОККА И ПЕРЕКРЫВАЕМОСТЬ ВАКЦИНАМИ: ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эксперты ВОЗ предлагают расширить использование пневмококковых вакцин в национальных



программах вакцинации взрослых пациентов для стран с так называемыми зрелыми программами вакцинопрофилактики у детей (т.е. когда вакцинация проводится на национальном уровне в течение  $\geq 7$  лет с охватом не менее 70% целевой детской популяции в течение каждого из последних 3 лет) [79]. Россия относится именно к таким странам, поскольку вакцинация против пневмококковой инфекции включена в национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям с 2014 г., а охват детского населения вакцинацией против пневмококка с 2018 г. превышает 90% [80].

Состав пневмококковых вакцин был разработан с учетом серотипов, наиболее часто вызывающих инвазивные пневмококковые заболевания, и может не отражать современное распределение серотипов в отдельных регионах. Широкое применение ПКВ для профилактики пневмококковых инфекций у детей привело к изменению распространенности серотипов пневмококка в тех странах, где они были включены в национальные календари прививок. Также постепенно начала увеличиваться доля невакцированных серотипов пневмококка как среди пациентов с инвазивными инфекциями, так и у носителей [81].

Использование ПКВ продолжает оказывать влияние на распространенность серотипов пневмококка, изменение чувствительности возбудителя к антибиотикам. Эпидемиология серотипов *S. Pneumoniae* для взрослой популяции изучена в исследовании SPECTRUM [82]. В это исследование были включены 500 изолятов *S. pneumoniae*, собранные в 29 медицинских центрах из 20 городов России в 2019–2020 гг. в рамках эпидемиологического исследования по определению спектра серотипов пневмококка, циркулирующих во взрослой популяции в различных регионах нашей страны. Изоляты *S. pneumoniae* были получены от лиц старше 18 лет: здоровых носителей, пациентов с синуситами/острым средним отитом, внебольничной пневмонией и инвазивными пневмококковыми инфекциями.

Результаты исследования SPECTRUM (рис. 1) показывают, что наиболее часто выявляемые серотипы *S. Pneumoniae* среди всех изолятов в рамках исследования относились к серотипам 19F (13,4%), 6ABCD (12,2%), 3 (12,0%), 23F (7,2%), 11AD (5,2%), 22AF (4,8%), 14 (4,6%). Доминирующими назофарингеальными серотипами *S. pneumoniae* во взрослой популяции являются 19F, 6A/B/C/D, 3, 11A/D, 23F и 22A/F, что в целом соответствует тенденциям циркуляции серотипов пневмококка в странах, где массовая пневмококковая вакцинация проводится менее 10 лет.

У взрослых пациентов с инвазивными пневмококковыми инфекциями на территории нашей

страны показано преобладание серотипов 3, 23F, 6A/B/C/D, 19F, 12A/B/F, 15B, 4, 7A/F, 8, 9N/L и 9V/A. Исследователи отметили вариативность серотипов в группах в зависимости от клинического варианта инфекции, однако ряд серотипов доминирует в каждой из них: это серотипы 3, 23F, 6ABCD, 19F. У лиц с внебольничной пневмонией преобладают серотипы 19F, 6ABCD, 3, 23F, 14, 22AF и 11AD. На долю невакцированных штаммов пневмококка в группе внебольничной пневмонии приходится 28%, в группе инвазивных пневмококковых инфекций – 20%.

Особый интерес вызывают данные о перекрываемости зарегистрированными на территории России пневмококковыми вакцинами серотипов *S. Pneumoniae*, выделенных в исследовании SPECTRUM. Согласно полученным результатам, перекрываемость серотипов, полученных от пациентов с внебольничной пневмонией, составила 68,63% для ППВ23 и 51,82% для ПКВ13 (рис. 2). При этом у пациентов с инвазивными пневмокок-

Рис. 1. Исследование SPECTRUM: распределение серотипов *S. Pneumoniae*, выделенных среди всех изолятов (n=500)

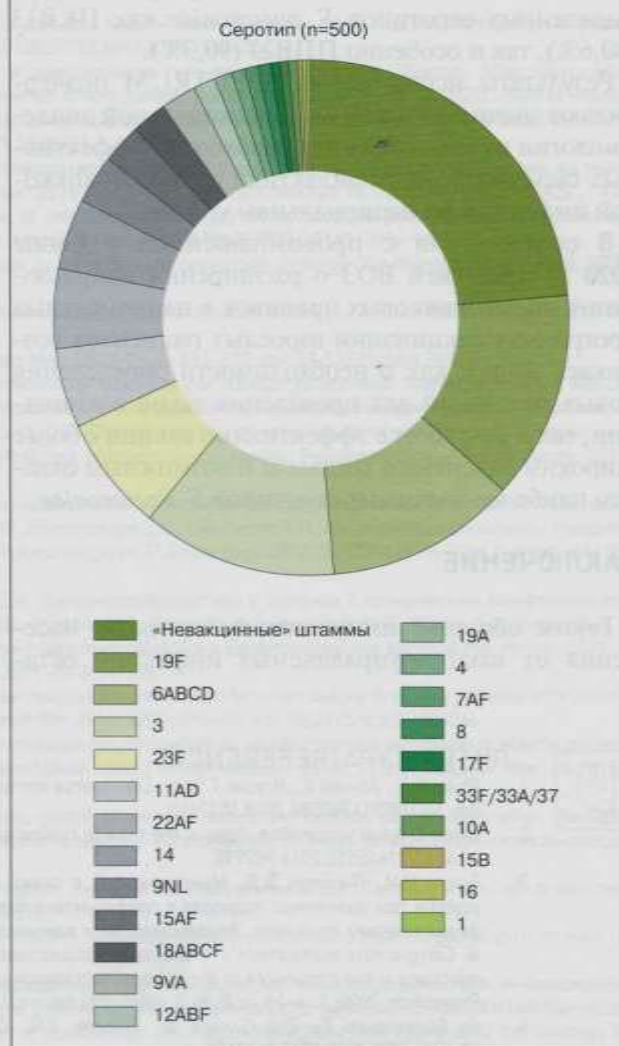
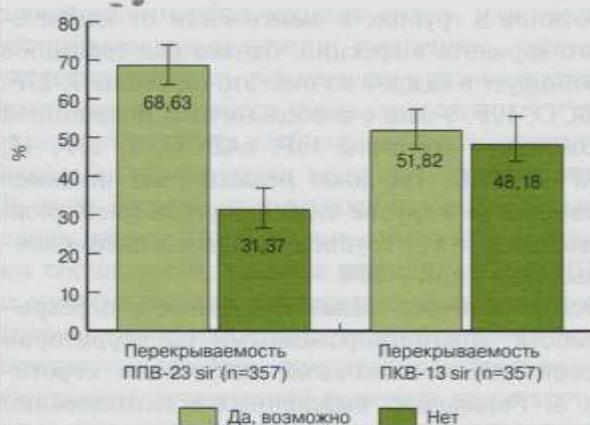


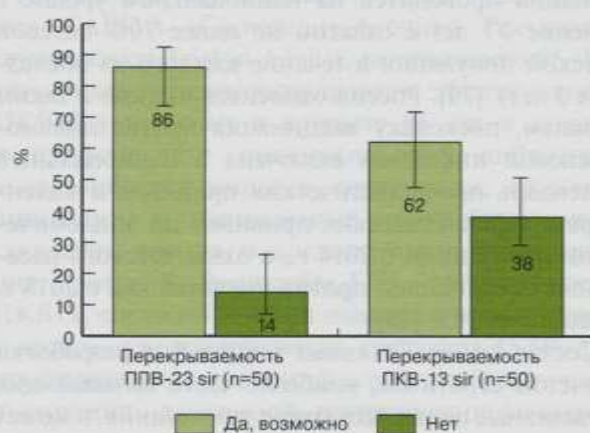


Рис. 2. Исследование SPECTRUM: перекрываемость вакцинами серотипов *S. Pneumoniae*, выделенных у пациентов с внебольничной пневмонией (n=357)



Примечание: ППВ-23 – 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина; ПКВ-13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина.

Рис. 3. Исследование SPECTRUM: перекрываемость вакцинами серотипов *S. Pneumoniae*, выделенных у пациентов с инвазивными пневмококковыми инфекциями (n=50)



Примечание: ППВ-23 – 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина; ПКВ-13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина.

ковыми инфекциями аналогичные показатели для тех же вакцин составили 86,0 и 62% соответственно (рис. 3). У здоровых носителей картина несколько иная: отмечается высокая перекрываемость выделенных серотипов *S. pneumoniae* как ПКВ13 (80,6%), так и особенно ППВ23 (90,3%).

Результаты исследования SPECTRUM подчеркивают значимость данных о региональной эпидемиологии пневмококка для разработки эффективных схем вакцинопрофилактики от пневмококковой инфекции на национальном уровне.

В соответствии с провозглашенной в конце 2020 г. стратегией ВОЗ о расширении использования пневмококковых прививок в национальных программах вакцинации взрослых пациентов возникает вопрос как о необходимости определения новых показаний для проведения такой вакцинации, так и разработке эффективных вакцин с более широким валентным составом и возможным охватом наиболее значимых серотипов *S. Pneumoniae*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, иммунизация взрослого населения от вакциноуправляемых инфекций оста-

ется одной из ключевых задач в практике врача-терапевта. Необходимость ее проведения регламентируется целым рядом постоянно обновляемых нормативных и методических документов. Выполнение вакцинопрофилактики рассматривается как стратегия, направленная на поддержание утраченного иммунного ответа вследствие увеличения продолжительности жизни человека, поиск дополнительных возможностей управления инфекциями, вносящими вклад в развитие хронических неинфекционных заболеваний, например онкологической патологии, либо новыми инфекциями (COVID-19 и др.). Среди всего многообразия проблем, связанных с необходимостью постоянной напряженной работы в области разработки национального календаря прививок взрослого населения, особый интерес вызывает вакцинация от сезонного и эпидемического гриппа, пневмококковой инфекции и COVID-19. Поддержание адекватного коллективного иммунного ответа возможно только при достижении высоких целевых показателей проведения вакцинопрофилактики с использованием отработанных организационных, методических приемов и принципов иммунизации на международном и национальном уровнях.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Philip R.K., Attwell K., Breuer T. et al. Life-course immunization as a gateway to health. *Expert Rev Vaccines*. 2018; 17(10): 851–64. doi: 10.1080/14760584.2018.1527690.
2. Litjen T. Adult vaccination: Now is the time to realize an unfulfilled potential. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(9): 2158–66. doi: 10.4161/21645515.2014.982998.
3. Брико Н.И., Попович Л.Д., Миндлина А.Я. с соавт. Сравнительная оценка предотвращаемого социально-экономического ущерба при различных подходах к профилактике вакциноуправляемых инфекций в рамках Национального календаря профилактических прививок. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020; 1: 4–13. [Briko N.I., Popovich L.D., Mindlina A.Ya. et al. Comparative assessment of preventable socioeconomic damage in different approaches to the prevention of vaccine-controlled infections in the framework of the national vaccination schedule. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 1: 4–13 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-4-13>.
4. de Gomensoro E., Del Giudice G., Doherty T.M. Challenges in adult vaccination. *Ann Med*. 2018; 50(3): 181–92. doi: 10.1080/07853890.2017.1417632.



5. Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Альева М.Х. с соавт. Концепция риск-коммуникаций по обеспечению приверженности к вакцинации как необходимая составляющая стратегического развития иммунопрофилактики в России. *Общественное здоровье*. 2021; 1: 32–43. [Briko N.I., Feldblum I.V., Alyeva M.Kh. et al. The concept of risk communications to ensure adherence to vaccination as a necessary component of the strategic development of immunoprophylaxis in Russia. *Obshchestvennoye zdorov'ye = Public Health*. 2021; 1: 32–43 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21045/2782-1676-2021-1-1-32-43>.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2021; 256 с. Доступ: [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=18266](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266) [дата обращения – 01.10.2021]. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: state report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. Available at: [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=18266](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266) [date of access – 01.10.2021] (In Russ.)].
7. Иванова О.Е. Полиомиелит сегодня: состояние Глобальной программы ликвидации и современная стратегия ВОЗ по иммунизации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 2: 73–78. [Ivanova O.E. Polio today: state of the global eradication program and modern strategy of WHO on Immunization. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2015; 2: 73–78 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2-73-78>.
8. Всемирная организация здравоохранения. Охват иммунизацией. Доступ: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> [дата обращения – 01.10.2021]. [World Health Organization. Immunization coverage. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> [date of access – 01.10.2021] (In Russ.)].
9. Swanson K.A., Schmitt H.J., Jansen K.U., Anderson A.S. Adult vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(1): 150–55. doi: 10.4161/hv.35858.
10. Gellin B.G., Shen A.K., Fish R. et al. The national adult immunization plan: strengthening adult immunization through coordinated action. *Am J Prev Med*. 2016; 51(6): 1079–83. doi: 10.1016/j.amepre.2016.04.014.
11. World Health Organization. Projections of mortality and burden of disease 2002–2030. Available at: [https://www.who.int/healthinfo/statistics/bod\\_projections2030\\_paper.pdf](https://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_projections2030_paper.pdf) [date of access – 01.10.2021].
12. Bonanni P., Bonaccorsi G., Lorini C. et al. Focusing on the implementation of 21st century vaccines for adults. *Vaccine*. 2018; 36(36): 5358–65. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.100.
13. Williams W.W., Lu P., O'Halloran A. et al. Vaccination coverage among adults, excluding influenza vaccination – United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64(4): 95–102.
14. Laupeze B., Del Giudice G., Doherty M.T. et al. Vaccination as a preventative measure contributing to immune fitness. *Vaccines*. 2021; 6(1): 93. doi: 10.1038/s41541-021-00354-z.
15. Philip R.K., Attwell K., Breuer T. et al. Life-course immunization as a gateway to health. *Expert Rev Vaccines*. 2018; 17(10): 851–64. doi: 10.1080/14760584.2018.1527690.
16. Tate J., Aguado T., De Belie J. et al. The life-course approach to vaccination: Harnessing the benefits of vaccination throughout life. *Vaccine*. 2019; 37(44): 6581–83. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.09.016.
17. Doherty T.M., Del Giudice G., Maggi S. Adult vaccination as part of a healthy lifestyle: moving from medical intervention to health promotion. *Annals of Medicine*. 2019; 51(2): 128–40. doi: 10.1080/07853890.2019.1588470.
18. Всемирная организация здравоохранения. Вакцины и иммунизация: что такое вакцинация. Доступ: <https://www.who.int/ru/news-room/q-a-detail/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination> [дата обращения – 01.10.2021]. [World Health Organization. Vaccines and immunization: what is vaccination. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/q-a-detail/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination> [date of access – 01.10.2021].
19. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Стырт Е.А. Пневмококковая вакцина у взрослых снижает риск инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae*. *Клиническая медицина*. 2016; 1: 61–66. [Belocerkovskaya Yu.G., Romanovskikh A.G., Styrt E.A. Pneumococcal vaccine in adults reduces the risk of infections caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2016; 1: 61–66 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-1-61-66>.
20. Bonanni P., Sacco C., Donato R., Capel R. Lifelong vaccination as a key disease-prevention strategy. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(5): 32–36. doi: 10.1111/1469-0691.12537.
21. Bonanni P., Voccacini S., Vecchini A. The expected impact of new vaccines and vaccination policies. *J Public Health*. 2008; 16: 253–59. doi: 10.1007/s10389-008-0203-z.
22. Wolfe R.M. Update on adult immunizations. *J Am Board Fam Med*. 2012; 25(4): 496–510. doi: 10.3122/jabfm.2012.04.100274.
23. Игнатова Г.Л., Родионова О.В. Клиническая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхолегочной патологией в Городском пульмонологическом центре Челябинска. *Пульмонология*. 2013; 6: 38–42. [Ignatova G.L., Rodionova O.V. Clinical efficacy of vaccination of patients with chronic lung diseases with conjugated pneumococcal vaccine in Chelyabinsk pulmonological centre. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2013; 6: 38–42 (In Russ.)].
24. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Анализ заболеваемости пневмониями взрослого и детского населения Российской Федерации за период 2010–2014 гг. *Пульмонология*. 2017; 2: 173–178. [Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. An analysis of pneumonia morbidity in adults and children at Russian Federation, 2010–2014. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2017; 2: 173–178 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-173-178>.
25. Кислова М.И., Петренко А.А., Костинов М.П., Никитин Е.А. Вакцинопрофилактика у больных с хроническим лимфолейкозом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021; 3: 91–106. [Kislova M.I., Petrenko A.A., Kostinov M.P., Nikitin E.A. Vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021; 3: 91–106 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-91-106>.
26. Fang Y.A., Chen C.L., Liu J.C., Sung L.C. Influenza vaccination reduces hospitalization for heart failure in elderly patients with chronic kidney disease: A population-based cohort study. *Acta Cardiol Sin*. 2016; 32(3): 290–98. doi: 10.6515/acs20150424L.
27. Sung L.C., Chen C.L., Fang Y.A. et al. Influenza vaccination reduces hospitalization for acute coronary syndrome in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Vaccine*. 2014; 32(30): 3843–49. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.04.064.
28. World Health Organization. World Health Assembly adopts global strategy to accelerate cervical cancer elimination. Available at: <https://www.who.int/news/item/19-08-2020-world-health-assembly-adopts-global-strategy-to-accelerate-cervical-cancer-elimination> [date of access – 01.10.2021].
29. World Health Organization. 2030 Immunization Action Program. Available at: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030> [date of access – 01.10.2021].
30. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019. Available at: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019> [date of access – 01.10.2021].
31. Распоряжение Правительства РФ № 2390-р «Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года». Доступ: [http://static.government.ru/media/files/Zz7brckXmkaQQTZHTA6ixAx\(Y4lhYBEeM.pdf](http://static.government.ru/media/files/Zz7brckXmkaQQTZHTA6ixAx(Y4lhYBEeM.pdf) [дата обращения – 01.10.2021]. [Order of the Government of the Russian Federation No. 2390-r «On Approval of the Strategy for



- the Development of Immunoprophylaxis of Infectious Diseases for the Period up to 2035». Available at: <http://static.government.ru/media/files/Zz7brckXMKaQTZHTA6ixAxY4IhYBEeM.pdf> [date of access – 01.10.2021] [In Russ.].
32. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [с изменениями и дополнениями]. Доступ: <http://base.garant.ru/70647158> [дата обращения – 01.10.2021]. [Order of the Ministry of Healthcare of Russia of March 21, 2014 No. 125n «On the approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications» (with amendments and additions). Available at: <http://base.garant.ru/70647158> (date of access – 01.10.2021) [In Russ.].
  33. Всемирная организация здравоохранения. Вакцинация против гриппа: охват и эффективность. Доступ: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/influenza/vaccination/influenza-vaccination-coverage-and-effectiveness> (дата обращения – 01.10.2021). [World Health Organization. Influenza vaccination: coverage and effectiveness. Available at: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/influenza/vaccination/influenza-vaccination-coverage-and-effectiveness> (date of access – 01.10.2021) [In Russ.].
  34. Dominguez A., Soldevila N., Toledo D. et al. The effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalisations of elderly individuals in two influenza seasons; a multicentre case-control study, Spain, 2013/14 and 2014/15. *Eurosurveillance*. 2017; 22(34): 24. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.34.30602.
  35. Dominguez A., Castilla J., Godoy P. Effectiveness of pandemic and seasonal influenza vaccines in preventing pandemic influenza-associated hospitalization. *Vaccine*. 2012; 38(17): 5644–50. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.090.
  36. Available at: [https://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/bod/WHO-INFLUENZA-MortalityEstimate\\_ru.pdf?ua=1](https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/bod/WHO-INFLUENZA-MortalityEstimate_ru.pdf?ua=1) (date of access – 01.10.2021).
  37. Influenza (Seasonal). Available at: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (date of access – 01.10.2021).
  38. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.09.2020 № 967н «О внесении изменения в приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Доступ: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010120048> [дата обращения – 01.10.2021]. [Order of the Ministry of Healthcare of Russia of September 14, 2020 No. 967n «On Amendments to Appendix No. 1 to the Order of the Ministry of Healthcare of Russia No. 125n of March 21, 2014» On approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications». Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010120048> (date of access – 01.10.2021) [In Russ.].
  39. Руководитель Роспотребнадзора Анна Попова дала старт Всероссийской прививочной кампании против гриппа. Доступ: [https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=18844&spphrase\\_id=3653747](https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=18844&spphrase_id=3653747) (дата обращения – 01.10.2021). [Head of Rospotrebnadzor Anna Popova launched the All-Russian vaccination campaign against influenza. Available at: [https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=18844&spphrase\\_id=3653747](https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=18844&spphrase_id=3653747) (date of access – 01.10.2021) [In Russ.].
  40. [https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2021-22\\_north/en](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2021-22_north/en) (date of access – 10.09.2021).
  41. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering [CSSE] at Johns Hopkins University [JHU]. ArcGIS: Johns Hopkins University. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (date of access – 01.10.2021).
  42. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 декабря 2020 г. N 1307н «О внесении изменений в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. N 125н». Доступ: <http://base.garant.ru/75062218/#ixzz75pB0qSF9> [дата обращения – 10.09.2021]. [Order of the Ministry of Healthcare of Russia of December 9, 2020 N 1307n «On amendments to the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications, approved by order of the Ministry of Healthcare of Russia of March 21, 2014 N 125n». Available at: <http://base.garant.ru/75062218/#ixzz75pB0qSF9> (date of access – 01.10.2021) [In Russ.].
  43. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2021 г. N 47н «О внесении изменения в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. N 125н». Доступ: <http://base.garant.ru/400302352/#ixzz75pVy2WlJ> [дата обращения – 10.09.2021]. [Order of the Ministry of Healthcare of Russia of February 3, 2021 N 47n «On amendments to the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications, approved by order of the Ministry of Healthcare of Russia of March 21, 2014 N 125n». Available at: <http://base.garant.ru/400302352/#ixzz75pVy2WlJ> (date of access – 01.10.2021) [In Russ.].
  44. Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро. Рекомендации Европейского регионального бюро ВОЗ в отношении вакцинации против гриппа в сезон 2020/21 гг. в условиях продолжающейся пандемии COVID-19. Доступ: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335722/WHO-EURO-2020-1141-40887-55343-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [дата обращения – 01.10.2021]. [World Health Organization, Regional Office for Europe. WHO Regional Office for Europe recommendations for influenza vaccination for the 2020/21 season amid the ongoing COVID-19 pandemic. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335722/WHO-EURO-2020-1141-40887-55343-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (date of access – 01.10.2021) [In Russ.].
  45. Pawlowski C., Puranik A., Bandi H. et al. Exploratory analysis of immunization records highlights decreased SARS-CoV-2 rates in individuals with recent non-COVID-19 vaccinations. *Nature*. 2021; 11(1): j4741. doi: 10.1038/s41598-021-83641-y.
  46. Топтыгина А.П. Гетерологичные иммунные ответы в норме и при патологии. *Инфекция и иммунитет*. 2020; 2: 269–276. [Topotygina A.P. Heterologous immune responses in health and disease. *Infektsiya i immunitet = Infection and Immunity*. 2020; 2: 269–276 [In Russ.].] <https://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-HIR-1292>.
  47. Aaby P., Martins C.L., Garly M. et al. Non-specific effects of standard measles vaccine at 4.5 and 9 months of age on childhood mortality: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2010; 341: c6495. doi: 10.1136/bmj.c6495.
  48. Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуностимуляторов. *Аллергология и иммунология*. 2016; 3: 186–188. [Kalyuzhin O.V. The trained immunity phenomenon and mechanisms of action of non-specific immunostimulants. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*. 2016; 3: 186–188 [In Russ.].]
  49. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения. Пособие для врачей. Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. М.: Группа МДВ. 2020. 32 с. [Priority vaccination of respiratory infections during and after the SARS-CoV-2 pandemic. A guide for doctors. Ed. by Kostinov M.P., Chuchalin A.G. Moscow: MDV Group. 2020. 32 pp. [In Russ.].] ISBN: 978-5-906748-16-4.
  50. Amato M., Werba J.P., Frigerio B. et al. Relationship between influenza vaccination coverage rate and COVID-19 outbreak: An Italian ecological study. *Vaccines*. 2020; 8(3): 535. doi: 10.3390/vaccines8030535.
  51. Centre for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently approved or authorized in the United States. Last updated September 27, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html> (date of access – 11.10.2021).
  52. Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 21.07.2021 «О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных инфекций в эпидемическом сезоне 2021–2022 годов» №20. Доступ: <https://>



- www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/570/postanovlenie-po-grippu-2021\_2022.pdf (дата обращения – 01.10.2021). [Resolution of the Chief state sanitary doctor of Russia dated July 21, 2021 «On measures to prevent influenza and acute respiratory infections in the epidemic season 2021–2022» No. 20. Available at: [https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/570/postanovlenie-po-grippu-2021\\_2022.pdf](https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/570/postanovlenie-po-grippu-2021_2022.pdf) (date of access – 11.10.2021) [In Russ.]].
53. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle, WA. 2018. Available at: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (date of access – 11.10.2021).
  54. Всемирная организация здравоохранения. Пневмококковая инфекция. Стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями. Доступ: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/17\\_WHO\\_SurveillanceVaccinePreventable\\_17\\_Pneumo\\_Russian\\_R1.pdf](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/17_WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumo_Russian_R1.pdf) (дата обращения – 01.10.2021). [World Health Organization. Pneumococcal infection. Vaccine-preventable disease surveillance standards. Available at: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/17\\_WHO\\_SurveillanceVaccinePreventable\\_17\\_Pneumo\\_Russian\\_R1.pdf](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/17_WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumo_Russian_R1.pdf) (date of access – 01.10.2021) [In Russ.]].
  55. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Катосова Л.К. Серотиповое разнообразие и резистентность пневмококков. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014; 7–8: 38–45. [Mayanskiy N.A., Alyabieva N.M., Lazareva A.V., Katosova L.K. Serotype diversity and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian academy of medical sciences. 2014; 7–8: 38–45 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15690/vramn.v69i7-8.1108>.
  56. Centre for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases. Pneumococcal Disease. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/clinical-features.html> (date of access – 10.09.2021).
  57. Всемирная организация здравоохранения. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина: документ по позиции ВОЗ. Доступ: [https://www.who.int/immunization/documents/Russian\\_PPV23\\_translation\\_15\\_Dec\\_08.pdf](https://www.who.int/immunization/documents/Russian_PPV23_translation_15_Dec_08.pdf) (дата обращения – 01.10.2021). [World Health Organization. Weekly Epidemiological Bulletin. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. Available at: [https://www.who.int/immunization/documents/Russian\\_PPV23\\_translation\\_15\\_Dec\\_08.pdf](https://www.who.int/immunization/documents/Russian_PPV23_translation_15_Dec_08.pdf) (date of access – 01.10.2021) [In Russ.]].
  58. Centre for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases. Pneumococcal Disease. Page last reviewed: September 1, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus-pneumoniae.html> (date of access – 10.09.2021).
  59. Всемирная организация здравоохранения. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. Пневмококковые конъюгированные вакцины для младенцев и детей в возрасте до 5 лет: документ по позиции ВОЗ, февраль 2019 года. Доступ: [https://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/PP\\_pneumococcal\\_2019\\_RU.pdf](https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/PP_pneumococcal_2019_RU.pdf) (дата обращения – 01.10.2021). [World Health Organization. Weekly Epidemiological Bulletin. Pneumococcal conjugate vaccines for infants and children under 5 years of age: WHO position paper, February 2019. Available at: [https://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/PP\\_pneumococcal\\_2019\\_RU.pdf](https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/PP_pneumococcal_2019_RU.pdf) (date of access – 01.10.2021) [In Russ.]].
  60. Оганесян А.Н., Воропаева Е.А., Мельникова А.А. с соавт. Серотиповая характеристика пневмококков, выявленных у больных менингитом в ряде стран европейского и азиатского регионов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 3: 39–49. [Oganesyanyan A.N., Voropaeva E.A., Melnikova A.A. et al. Serotype Characterization of Streptococcus pneumoniae identified in meningitis cases in several Asian and European countries. Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017; 3: 39–49 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-3-39-49>.
  61. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В. с соавт. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. в отдельных регионах России. Вопросы вирусологии. 2020; 6: 335–349. [Lvov D.K., Burtseva E.I., Kolobukhina L.V. et al. Peculiarities of the influenza and ARVI viruses circulation during epidemic season 2019–2020 in some regions of Russia. Voprosy virusologii = Issues of Virology. 2020; 6: 335–349 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4>.
  62. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. 2007; 82(12): 93–104. Available at: <https://www.who.int/wer/2007/wer8212.pdf?ua=1> (date of access – 01.10.2021).
  63. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health International Vaccine Access Center (IVAC). A report on current global access to new childhood vaccines. 2020 March. Available at: [https://www.jhsph.edu/ivac/wp-content/uploads/2020/03/VIEW-hub\\_Report\\_Mar2020.pdf](https://www.jhsph.edu/ivac/wp-content/uploads/2020/03/VIEW-hub_Report_Mar2020.pdf) (date of access – 01.10.2021).
  64. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [с изменениями и дополнениями]. Доступ: <https://base.garant.ru/70647158/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33> (дата обращения – 01.10.2021). [Order of the Ministry of Healthcare of Russia of March 21, 2014 No. 125n «On approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications» (with amendments and additions). Available at: <https://base.garant.ru/70647158/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33> (date of access – 01.10.2021) [In Russ.]].
  65. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. с соавт. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019; 1: 19–34. [Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N. et al. Federal clinical guidelines on preventive vaccination against pneumococcal infections in adults. Pulmonologiya = Pulmonology. 2019; 1: 19–34 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34>.
  66. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Ассоциация флебологов России, Ассоциация нейрохирургов России. 2020. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1) (дата обращения – 01.10.2021). [Clinical guidelines. Chronic heart failure. Association of Cardiovascular Surgeons of Russia, Association of Phlebologists of Russia, Association of Neurosurgeons of Russia. 2020. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1) (date of access – 01.10.2021) [In Russ.]].
  67. Клинические рекомендации. Язвенный колит. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России». 2020. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193_1) (дата обращения – 01.10.2021). [Clinical guidelines. Ulcerative colitis. Russian Gastroenterological Association, Association of Coloproctologists of Russia. 2020. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193_1) (date of access – 01.10.2021) [In Russ.]].
  68. Клинические рекомендации. Болезнь Крона. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России». 2020. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1) (дата обращения – 01.10.2021). [Clinical guidelines. Crohn's disease. Russian Gastroenterological Association, Association of Coloproctologists of Russia. 2020. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1) (date of access – 01.10.2021) [In Russ.]].
  69. Клинические рекомендации. Старческая астения. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». 2020. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/613\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/613_1) (дата обращения – 01.10.2021). [Clinical guidelines. Senile asthenia. Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. 2020. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/613\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/613_1) (date of access – 01.10.2021) [In Russ.]].



70. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Российское респираторное общество. 2018. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2) [дата обращения – 01.10.2021]. [Clinical guidelines. Chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society. 2018. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2) (date of access – 01.10.2021) (In Russ.).]
71. Фельдблюм И.В. Корпоративный календарь профилактических прививок как технология управления здоровьем работающих. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020; 6: 62–68. [Feldblum I.V. Corporate immunizations schedule as a technology for managing of the workers health. Epidemiologiya i vaktzinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 6: 62–68 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-62-68>.
72. Зайцев А.А., Антипушина Д.Н. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых. Медицинский совет. 2017; 18: 82–89. [Zaitsev A.A., Antipushina D.N. Vaccine prevention of pneumococcal infections in adults. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2017; 18: 82–89 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-82-89>.
73. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Considerations for pneumococcal vaccination in older adults. 2021; 96(23): 217–228. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341721> (date of access – 30.09.2021).
74. Berild J.D., Winje B.A., Vestrheim D.F. et al. A systematic review of studies published between 2016 and 2019 on the effectiveness and efficacy of pneumococcal vaccination on pneumonia and invasive pneumococcal disease in an elderly population. Pathogens. 2020; 9(4): 259. doi: 10.3390/pathogens9040259.
75. Bonten M.J., Huijts S.M., Bolkenbaas M. et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med. 2015; 372(12): 1114–25. doi: 10.1056/NEJMoa1408544.
76. Bonnave C., Mertens D., Peetermans W. et al. Adult vaccination for pneumococcal disease: a comparison of the national guidelines in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019; 38(4): 785–91. doi: 10.1007/s10096-01903485-3.
77. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 2013(1): CD000422. doi: 10.1002/14651858.CD000422.pub3.
78. Falkenhorst G., Remschmidt C., Harder T. et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017; 12(1): e0169368. doi: 10.1371/journal.pone.0169368.
79. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2017 – conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec. 2017; 92(48): 729–47.
80. Брико Н.И. Внедрение массовой вакцинации от пневмококковой инфекции в России: успехи и проблемы. Доклад в рамках 3-го Евро-Азиатского саммита специалистов по пневмококковой инфекции. 24–25 августа 2019 г. Доступ: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/pnevmonokoki/19/prez/1.pdf> [дата обращения – 01.01.2021]. [Briko N.I. Introduction of mass vaccination against pneumococcal infection in Russia: successes and problems. Report at the 3rd Euro-Asian summit of specialists on pneumococcal infection. August 24–25, 2019 (in Russ.).] Available at: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/pnevmonokoki/19/prez/1.pdf> (date of access – 18.01.2021).
81. Feikin D.R., Kagucia E.W., Loo J.D. et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: A pooled analysis of multiple surveillance sites. PLoS Med 2013; 10(9): e1001517. doi: 10.1371/journal.pmed.1001517.
82. Козлов Р.С., Муравьев А.А., Чагарян А.Н. с соавт. Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование SPECTRUM). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021; 2: 127–137. [Kozlov R.S., Muraviov A.A., Chagaryan A.N. et al. The prevalence and antimicrobial susceptibility of circulating *S. pneumoniae* serotypes in adult population in Russia (epidemiological study SPECTRUM). Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2021; 2: 127–137 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.36488/cm.2021.2.127-137>.

Поступила/Received: 02.10.2021  
Принята в печать/Accepted: 20.10.2021



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Вера Афанасьевна Невзорова**, д.м.н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2. Тел.: 8 (914) 790-48-52. E-mail: [nevzorova@inbox.ru](mailto:nevzorova@inbox.ru). ORCID: 0000-0002-0117-0349

**Жанна Викторовна Бондарева**, к.м.н., доцент Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2. Тел.: 8 (904) 620-85-35. E-mail: [bondareva.zhv@tgmu.ru](mailto:bondareva.zhv@tgmu.ru). ORCID: 0000-0002-3962-8693

**Елена Сергеевна Потапова**, к.м.н., доцент Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2. Тел.: 8 (914) 072-27-45. E-mail: [virgo79@mail.ru](mailto:virgo79@mail.ru). ORCID: 0000-0002-6579-8936

**Дарья Владимировна Егорова**, обучающаяся 6-го курса, специальность «Лечебное дело» ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2. Тел.: 8 (950) 284-20-72. E-mail: [egorova.daria79@gmail.com](mailto:egorova.daria79@gmail.com)

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Vera A. Nevzorova**, MD, professor, Director of Institute of therapy and instrumental diagnostics, Pacific State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 690002, Vladivostok, 2 Ostryakova Avenue. Tel.: +7 (914) 790-48-52. E-mail: [nevzorova@inbox.ru](mailto:nevzorova@inbox.ru). ORCID: 0000-0002-0117-0349

**Zhanna V. Bondareva**, PhD, associate professor of Institute of therapy and instrumental diagnostics, Pacific State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 690002, Vladivostok, 2 Ostryakova Avenue. Tel.: +7 (904) 620-85-35. E-mail: [bondareva.zhv@tgmu.ru](mailto:bondareva.zhv@tgmu.ru). ORCID: 0000-0002-3962-8693

**Elena S. Potapova**, PhD, associate professor of Institute of therapy and instrumental diagnostics, Pacific State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 690002, Vladivostok, 2 Ostryakova Avenue. Tel.: +7 (914) 072-27-45. E-mail: [virgo79@mail.ru](mailto:virgo79@mail.ru). ORCID: 0000-0002-6579-8936

**Daria V. Egorova**, 6th year student, specialty «General Medicine», Pacific State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 690002, Vladivostok, 2 Ostryakova Avenue. Tel.: +7 (950) 284-20-72. E-mail: [egorova.daria79@gmail.com](mailto:egorova.daria79@gmail.com)



©А.Л. Верткин, М.М. Шамуилова, Г.Ю. Кнорринг, 2021

## ФИТОПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

**А.Л. ВЕРТКИН, М.М. ШАМУИЛОВА, Г.Ю. КНОРРИНГ**

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России



**Аннотация.** Текущая пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 подчеркнула ведущую роль острых респираторных инфекций (включая грипп и ОРВИ) в структуре инфекционной заболеваемости и их влияние на социально-экономические показатели. Важное значение в симптоматическом и патогенетическом лечении этих заболеваний играют препараты растительного происхождения, оказывающие широкий спектр позитивных эффектов в сочетании с низким риском нежелательных явлений, в том числе у коморбидных пациентов и детей. В предлагаемом обзоре представлено обоснование применения на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи пациентам с острыми респираторными заболеваниями препарата на основе экстракта *Pelargonium sidoides*.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, грипп, фитотерапия, *Pelargonium sidoides*.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** А.Л. Верткин, М.М. Шамуилова, Г.Ю. Кнорринг. Фитопрепараты в лечении респираторных инфекций.

Терапия. 2021; 8: 115–120.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.115-120>

## HERBAL MEDICINAL PRODUCTS IN TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS

**VERTKIN A.L., SHAMUILOVA M.M., KNORRING G.YU.**

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

**Abstract.** Current pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 has highlighted the leading role of acute respiratory infections (including influenza and ARVI) in the structure of infectious diseases and their impact at socio-economic indicators. Herbal medicinal products play an important role in the symptomatic and pathogenetic treatment of these diseases. They provide a wide range of positive effects in combination with a low risk of adverse events, including comorbid patients and children. Current review presents the substantiation for the use of a *Pelargonium sidoides* extract-based medicine at the outpatient stage of providing medical care to acute respiratory diseases patients.

**Key words:** acute respiratory infections, influenza, herbal medicine, *Pelargonium sidoides*.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Vertkin A.L., Shamuilova M.M., Knorring G.Yu. Herbal medicinal products in treatment of respiratory infections.

Therapy. 2021; 8: 115–120.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.115-120>



## ВВЕДЕНИЕ

Интерес к острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ), включая грипп и новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), связан с высокой распространенностью этих заболеваний и огромным медико-социальным значением. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ОРВИ составляют 90–95% всей инфекционной заболеваемости [1]. В России число ежегодно болеющих пациентов превышает 30 млн человек, а ежегодный экономический ущерб оценивается в 60 млрд руб. (приблизительно 80% потерь от всех инфекционных заболеваний) [2, 3]. Медицинские и экономические последствия пандемии COVID-19 еще предстоит оценить, но сейчас уже понятно, что эти потери будут колоссальны [4].

Однако при всей значимости пандемии COVID-19 следует помнить, что и предыдущие пандемии гриппа были глобальны и серьезны. Самая знаменитая инфекция новейшего времени – испанка, по разным данным, унесла жизни от 18 до 50 млн человек [5, 6]. Для сравнения: за год пандемии COVID-19 по всему миру зарегистрировано более 130 млн случаев инфицирования, за 16 мес эпидемии умерло более 4,2 млн человек [7]. Несомненно, важную роль в борьбе с новой коронавирусной инфекцией сыграли оперативное информирование, быстрое реагирование и методы профилактики распространения инфекции. Понятно, что 100 лет назад в разгар испанки не существовало подобных информационных и организационных технологий.

Среди осложнений ОРВИ наиболее часто встречается поражение дыхательной системы: гайморит, трахеит, острый бронхит, пневмония, обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). На фоне подавления вирусами иммунной системы часто происходит присоединение бактериальной инфекции. Высокий риск осложненного течения ОРВИ имеют пожилые пациенты, а также больные с хроническими заболеваниями [8, 9].

Необходимость комплексного воздействия на различные патогенетические механизмы развития респираторной патологии диктует необходимость поиска и применения средств с полимодальным эффектом [10–12]. К таковым обоснованно относятся препараты растительного происхождения. При существенных различиях в составе, формах выпуска, механизмах действия производство таких препаратов должно обеспечиваться надлежащими и соответствующими современным требованиям видами контроля по сбору, хранению, переработки сырья и технологических методик. Безопасными признаются компоненты растений, выращенные в экологически чистых условиях, прошедшие специальную обработку при соблюдении современных технологий. Одним из таких лекарственных пре-

паратов, предназначенных для терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхательной системы, является Умкалор – лекарственное средство растительного происхождения, выпускаемое компанией Dr. Willmar Schwabe (Германия). Из корней южноафриканского растения *Pelargonium sidoides* производится запатентованный экстракт EPs® 7630, стандартизированный фармакопеями многих европейских стран (Германии, Швейцарии, Австрии, Румынии, Болгарии, России, Латвии, Литвы, Украины, Турции) [13]. Показания к применению препарата Умкалор включают острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (синусит, ринофарингит, тонзиллит, бронхит).

Компоненты, входящие в его состав (флавоноиды, танины, кумарины, фенольные соединения, галловая кислота, а также микроэлементы железо, цинк, марганец, медь, стронций), обеспечивают секретомоторное действие, противовирусный и антибактериальный эффект [14]. Противовирусное действие Умкалора проявляется в ингибировании репликации широкого спектра вирусов, вызывающих развитие инфекций респираторного тракта: вирусов гриппа H1N1, H3N2; РС-вируса, вируса парагриппа, вируса Коксаки, коронавируса. Это действие реализуется за счет подавления взаимодействия вирусных частиц с поверхностными белками слизистой, ингибирования гемагглютинации и снижения активности нейраминидазы [15, 16]. Выявлено цитопротективное действие препарата Умкалор, т.е. его способность защищать клетку от проникновения в нее вируса, тем самым снижая степень инвазии и тяжесть воспалительного процесса [16].

В исследовании Roth M. et al. [17] препарат EPs® 7630 в клетках эпителия бронхов человека снижал репликацию риновируса-16 за счет подавления экспрессии индуцируемого костимулятора (ICOS) и его лиганда (ICOSL), а также поверхностного кальцетрикулинового рецептора, в то время как уровни белков, поддерживающих защиту клетки-хозяина, на фоне его приема возросли. **Обсуждается перспективность применения и терапевтический потенциал EPs® 7630 в раннем лечении новых вариантов тяжелой коронавирусной инфекции [18].**

Наряду с прочим Умкалор проявляет свое противомикробное действие в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*, β-гемолитический *Streptococcus*) и грамотрицательных (*E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* и др.) бактерий [19–21].

Антибактериальное действие препарата обусловлено несколькими механизмами: прямым бактериостатическим эффектом (впрочем, меньшим, чем у антибиотиков); ингибированием адгезии бактерий к здоровым клеткам слизистой и подавлением инва-



зии бактерий в слизистую оболочку; увеличением адгезии бактерий к мертвым клеткам слизистой, активацией иммунного ответа — усилением фагоцитоза, оксидативного взрыва и внутриклеточного лизиса [22]. Наличие у препарата секретомоторного действия [22, 23] определяет целесообразность его применения при бронхитах и цилиарных дисфункциях. Показана и иммуномодулирующая активность экстракта *Pelargonium sidoides* [15, 24–26]. Так, препарат EPs® 7630 стимулировал высвобождение оксида азота (NO), интерферона I типа и различных цитокинов, принимающих участие в функционировании защитных механизмов клетки-хозяина [27, 28]. У спортсменов EPs® 7630 модулировал иммунный ответ во время физических упражнений за счет увеличения продукции иммуноглобулина А в слюне, снижения концентраций интерлейкина-15 (ИЛ-15) и ИЛ-6 в сыворотке крови и увеличения уровня ИЛ-15 в слизистой оболочке носа [29]. Совокупность антивирусного, иммуномодулирующего, антибактериального и секретомоторного действия обуславливает многофункциональность препарата Умкалор, которая способствует подавлению и элиминации вирусов из органа-мишени и организма в целом, сдерживанию бактериального процесса [14, 19–21].

Экстракт EPs® 7630 хорошо изучен во многих клинических и экспериментальных исследованиях с середины 70-х гг. XX в. Проведено более 30 клинических исследований по всему миру с участием около 10 000 пациентов (примерно 2/3 — взрослые и 1/3 — дети до 12 лет), использовано 180 млн доз экстракта EPs® 7630 [14]. Исследования показали эффективность и безопасность данного препарата при лечении острых респираторных инфекций, бронхитов, нестрептококковых тонзиллитов, катаральных синуситов у взрослых и детей (табл.).

Целый ряд клинических исследований показал, что Умкалор высокоэффективен и безопасен при лечении инфекций дыхательных путей, особенно при остром бронхите, тонзиллофарингите и синусите как у взрослых, так и у детей [12, 13, 15, 25, 34]. Эти и более поздние двойные слепые плацебо-контролируемые РКИ стали предметом систематических обзоров и метаанализов, подтвердивших перспективность применения экстракта EPs® 7630 в лечении респираторной патологии [35–40].

Эффективность экстракта *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) при остром бронхите у детей проанализирована в систематическом обзоре (5 наблюдательных клинических исследований, n=723), который продемонстрировал достоверное преимущество жидкой формы препарата перед плацебо (рис. 1) [41].

Превосходство экстракта *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) над плацебо при инфекциях дыхательных путей у детей было также показано в систематическом обзоре 7 наблюдательных клинических исследований, включавших 990 пациентов (рис. 2) [42]. Эти результаты подтверждены и более современными публикациями [43].

Интересным следует признать недавний метаанализ 6 плацебо-контролируемых двойных слепых исследований с участием 523 детей в возрасте от 6 до 10 лет с острым нестрептококковым тонзиллофарингитом или острым бронхитом. В нем было показано, что применение EPs® 7630 позволило значительно снизить среднюю кумулятивную дозу парацетамола, применявшегося у детей в качестве симптоматической терапии. Исследуемый препарат приводил к значительно более быстрому выздоровлению по сравнению с плацебо: через 6–7 дней приема EPs® 7630 доля детей, возобновивших посещение школы, составила 69,8 %, тогда как в группе плацебо аналогичный показатель был равен только 25,6% [44].

**Таблица. Эффективность экстракта *Pelargonium sidoides* (экстракта EPs®) при острых бронхитах: данные постмаркетинговых исследований [14]**

| Год исследования, авторы, источник | Длительность исследования, количество участников (возраст)                                   | Инструмент оценки результатов | Режим дозирования          | Результаты  |
|------------------------------------|--|-------------------------------|----------------------------|---|
| 2007. Haidvogel M. et al. [26]     | 14 дней; n=742 (0–12 лет)  | Шкала измерения бронхита      | В соответствии с возрастом | Достоверное уменьшение тяжести заболевания у 80% пациентов, хорошая переносимость как при острых, так и хронических бронхитах |
| 2007. Matthys H. et al. [30]       | 14 дней; n=2 099 (0–93 лет, в том числе 78 человек в возрасте <3 мес и 420 человек 3–18 лет) | Шкала измерения бронхита      | В соответствии с возрастом | Достоверное уменьшение тяжести заболевания, хорошая переносимость во всех возрастных группах                                  |
| 1996. Dome L. et al. [31]          | 14 дней; n=259 (0–12 лет)  | Шкала измерения бронхита      | В соответствии с возрастом | Достоверное уменьшение тяжести заболевания в 80% случаев, хорошая переносимость   |
| 1996. Haidvogel M. et al. [32]     | 14 дней; n=742 (0–12 лет)  | Шкала измерения бронхита      | В соответствии с возрастом | Достоверное уменьшение тяжести заболевания в 80% случаев, хорошая переносимость   |
| 1995. Konig I. et al. [33]         | 7 дней; n=641 (средний: 35 лет)  | Шкала измерения бронхита      | В соответствии с возрастом | Достоверное уменьшение тяжести заболевания, хорошая переносимость   |



Рис. 1. Сравнение эффективности экстракта *EPs*<sup>®</sup> 7630 и плацебо при остром бронхите у детей [41]

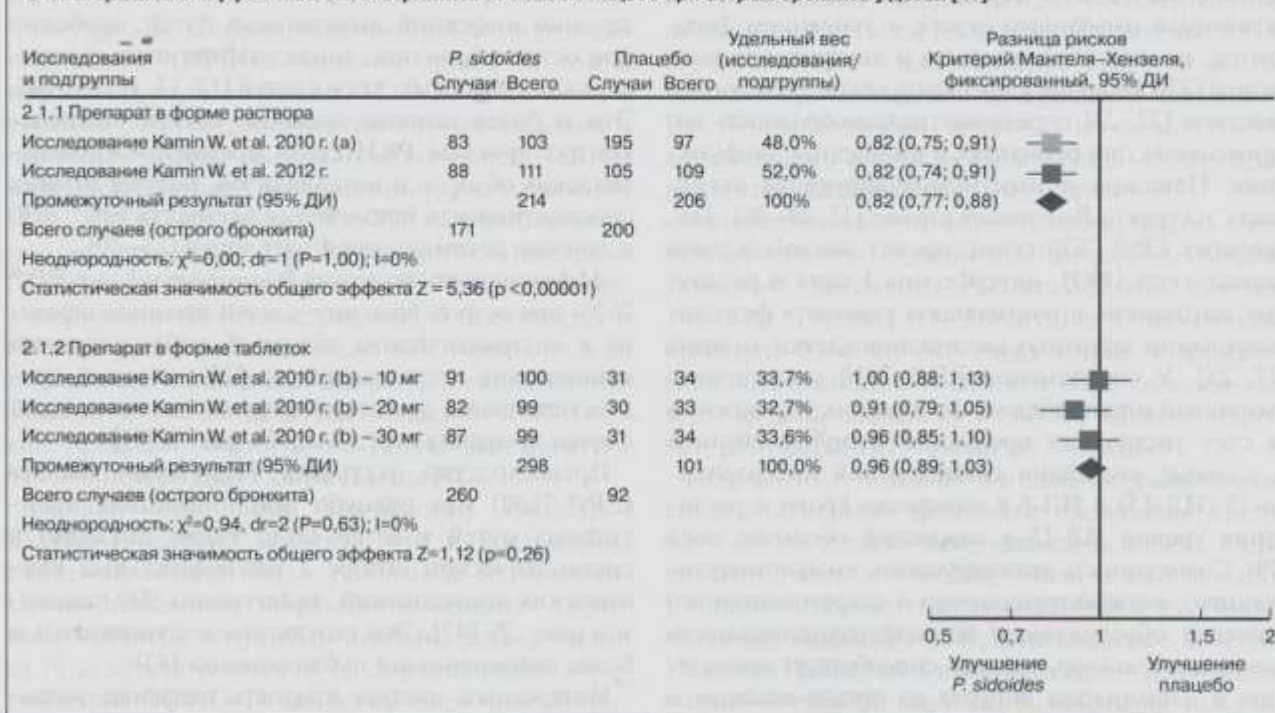
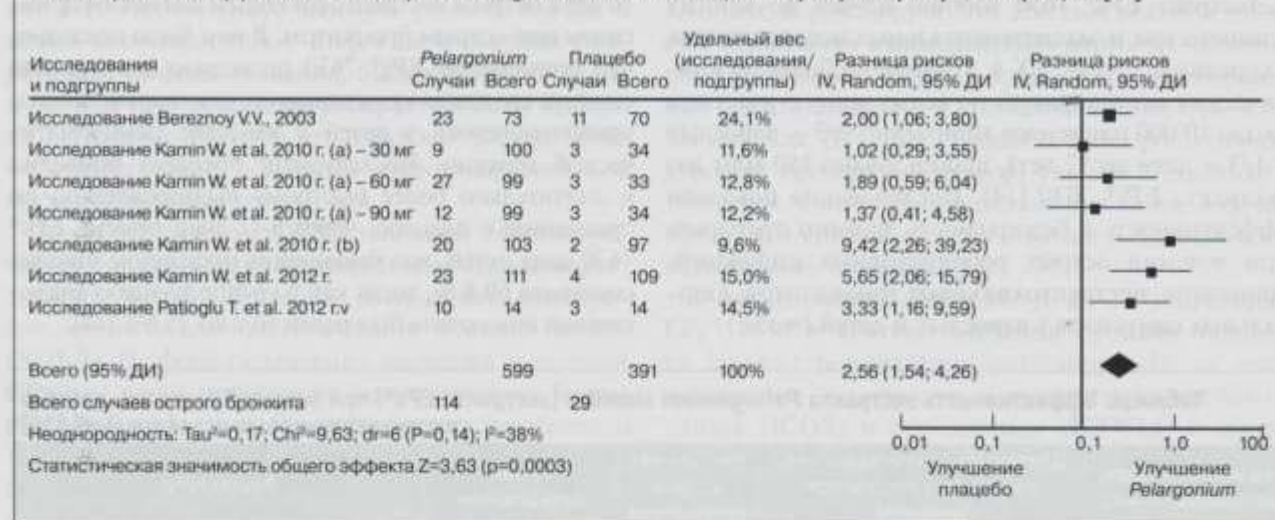


Рис. 2. Сравнение эффективности экстракта *Pelargonium sidoides* и плацебо острых респираторных инфекциях [42]



118

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Препарат Умкалор, содержащий высокоактивный и должным образом стандартизированный экстракт *Pelargonium sidoides*, имеет убедительную доказательную базу при различных заболеваниях дыхательных путей у взрослых и детей. Умкалор рекомендовано назначать на любой стадии острого респираторного заболевания, а также обострениях хронических состояний. В дебюте заболевания это способствует борьбе с инфекцией и облегчает симптомы. Вместе с симптоматическими противогриппозными средствами препарат может использоваться в качестве базовой терапии: в этом случае он минимизирует

риски присоединения бактериальной инфекции, обеспечивает мягкое иммуномодулирующее действие и сокращает сроки выздоровления.

Комбинированное антибактериальное, противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, муколитическое и секретомоторное действие препарата Умкалор делает оправданным его назначение для терапии проявлений острых респираторных инфекций и их осложнений (бронхитов, тонзиллитов и риносинуситов) как у детей, так и взрослых. Способность Умкалора подавлять бактериальный процесс создает условия для уменьшения частоты назначения антибактериальной терапии и снижения угрозы развития резистентности микроорганизмов.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Грипп. ВОЗ, 2018. Доступ: [https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/influenza-(seasonal)) (дата обращения - 01.10.2021). [Influenza. World Health Organization, 2018. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/influenza-(seasonal)) (date of access - 01.10.2021) (In Russ.).]
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. М. 2017; 220 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2016: state report. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Moscow. 2017; 220 pp. (In Russ.).]
3. Юшук Н.Д., Хадарцев О.С. Профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций с учетом особенности их эпидемического процесса. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018; 2: 44-51. [Yushchuk N.D., Khadartsev O.S. Prevention of influenza and acute respiratory viral infections and their epidemic process characteristics. Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Views, Education. 2018; 2: 44-51 (In Russ.). doi: <https://dx.doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12004>.]
4. Колбин А.С., Гомон Ю.М., Балыкина Ю.Е. с соавт. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19. Качественная клиническая практика. 2021; 1: 24-34. [Kolbin A.S., Gomon Yu.M., Balykina Yu.E. et al. Socioeconomic and global burden of COVID-19. Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice. 2021; 1: 24-34 (In Russ.). doi: <https://dx.doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-24-34>.]
5. Patterson K.D., Pyle G.F. The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic. Bull Hist Med. 1991; 65(1): 4-21.
6. Johnson N.P., Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 «Spanish» influenza pandemic. Bull Hist Med. 2002; 76(1): 105-15.
7. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus> (date of access - 01.10.2021).
8. Watkins K., Sridhar D. Pneumonia: a global cause without champions. Lancet. 2018; 392(10149): 718-19. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31666-0.
9. Верткин А.Л., Прохорович Е.А., Намазова Л.С. с соавт. Оптимизация эмпирической терапии внебольничной пневмонии у больных пожилого и старческого возраста. РМЖ. 2002; 16: 708-712. [Vertkin A.L., Prokhorovich E.A., Namazova L.S. et al. Optimization of empiric therapy for community-acquired pneumonia in elderly and senile patients. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2002; 16: 708-712 (In Russ.).]
10. Anheyer D., Cramer H., Lauche R. et al. Herbal medicine in children with respiratory tract infection: Systematic review and meta-analysis. Acad Pediatr. 2018; 18(1): 8-19. doi: 10.1016/j.acap.2017.06.006.
11. Клячкина И.Л., Рыбаченко В.В., Кнорринг Г.Ю., Воронина Е.В. Опыт и перспективы системной энзимотерапии при лечении заболеваний дыхательных путей. Доктор.Ру. 2006; 2: 31-35. [Klyachkina I.L., Rybachenko V.V., Knorring G.Yu., Voronina E.V. Experience and prospects of systemic enzyme therapy in the treatment of respiratory diseases. Doctor.Ru. 2006; 2: 31-35 (In Russ.).]
12. Chalumeneau M., Salannave B., Assathiany R. et al. [Connaissance et application par des pediatres deville de la conference de concensus sur les rhinopharyngites aigues de l'enfant]. Arch. Pediatr. 2000; 7(5): 481-88.
13. Bladt S., Wagner H. From the Zulu medicine to the European phytomedicine Umckaloabo. Phytomedicine. 2007; 14(6): 2-4. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.030.
14. Холодова И.Н., Холодов Д.И. Как снизить резистентность к антибактериальной терапии? Медицинский совет. 2017; 19: 84-89. [Kholodova I.N., Kholodov D.I. How to reduce resistance to antibacterial therapy? Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2017; 19: 84-89 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-84-89>.]
15. Kolodziej H., Kidertel A.F. In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of Pelargonium reniforme, Pelargonium sidoides and related herbal drug preparation EPs 7630. Phytomedicine. 2007; 14(6): 18-26. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.020.
16. Григорян С.С., Гаращенко Т.И., Исаева Е.К. с соавт. Противовирусное действие препарата Умкалор на продукцию вируса in vitro. Детская оториноларингология. 2014; 2: 1-4. [Grigoryan S.S., Garashchenko T.I., Isaeva E.K. et al. Antiviral effect of the drug Umckalor on the production of the virus in vitro. Detskaya otorinolaringologiya = Pediatric Otorhinolaryngology. 2014; 2: 1-4 (In Russ.).]
17. Roth M., Fang L., Stolz, D., Tamm M. Pelargonium sidoides radix extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. 2019; 14(2): e0210702. doi: 10.1371/journal.pone.0210702.

## УМКАЛОР

UMCKALOR® (EPs 7630)

Умкалор – это лекарственный препарат растительного происхождения для лечения ОРВИ и острого риносинусита у взрослых и детей от 1 года<sup>1</sup>



Тройное комплексное действие<sup>1</sup>:  
1 – противомикробное действие\*,  
2 – секретомоторное,  
3 – способствует повышению неспецифической резистентности организма<sup>1</sup>.

\*Термин «микробы» включает также бактерии и вирусы<sup>2</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Умкалор.
2. Литусов Н.В. Общая микробиология. Иллюстрированное учебное пособие. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2015. – 516 с.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Группа компаний «Доктор Вильмар Швабе», Германия  
ООО «Швабе Фарма Раша»  
Россия, 119435, г. Москва, Большой Саввинский пер., д. 12, стр. 16  
Тел.: +7 (495) 665 16 92; Факс: +7 (495) 665 16 94

Реклама



18. Keck T, Strobl A, Weinhaeusel A, et al. Pelargonium extract EPs 7630 in the treatment of human coronavirus-associated acute respiratory tract infections – a secondary subgroup-analysis of an open-label, uncontrolled clinical trial. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 666546. doi: 10.3389/fphar.2021.666546.
19. Bereznoy V, Riley D, Wassmer G, Heger M. Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with acute non-group A beta-hemolytic Streptococcus tonsillopharyngitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med*. 2003; 9(5): 68–79.
20. Conrad A, Jung J, Tioua D, et al. Extract of Pelargonium sidoides (EPs 7630) inhibits the interactions of group A-streptococci and host epithelia in vitro. *Phytomedicine*. 2007; 14(6): 52–59. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.018.
21. Janecki A, Conrad A, Engels I, et al. Evaluation of an aqueous-ethanolic extract from Pelargonium sidoides (EPs 7630) for its activity against group A-streptococci adhesion to human HEp-2 epithelial cells. *J Ethnopharmacol*. 2011; 133(1): 147–52. doi: 10.1016/j.jep.2010.09.018.
22. Matthys H, Heger M. Treatment of acute bronchitis with liquid herbal drug preparation from Pelargonium sidoides (EPs 7630): A randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Curr Res Opin*. 2007; 23(2): 323–31. doi: 10.1185/030079906X167318.
23. Елкина Т.Н., Грибанова О.А. Монотерапия острых респираторных инфекций препаратом «Умкалор». РМЖ. 2008; 16: 1968–1971. [Elkina T.N., Gribanova O.A. Monotherapy of acute respiratory infections with the drug Umckalor. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2008; 16: 1968–1971 [In Russ.]].
24. Park S.M., Min B.G., Jung J.Y. et al. Combination of Pelargonium sidoides and Coptis chinensis root inhibits nuclear factor kappa B-mediated inflammatory response in vitro and in vivo. *BMC Complement Altern Med*. 2018; 18(1): 20. doi: 10.1186/s12906-018-2088-x.
25. Peric A, Vezmar Kovacevic S., Barac A. et al. Effects of Pelargonium sidoides extract on chemokine levels in nasal secretions of patients with non-purulent acute rhinosinusitis. *J Drug Assess*. 2020; 9(1): 145–50. doi: 10.1080/21556660.2020.1838176.
26. Haidvogel M, Heger M. Treatment effect and safety of EPs 7630-solution in acute bronchitis in childhood: report of a multicentre observational study. *Phytomedicine*. 2007; 14(Suppl 6): 60–64. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.014.
27. Kolodziej H. Antimicrobial, antiviral and immunomodulatory activity studies of Pelargonium sidoides (EPs 7630) in the context of health promotion. *Pharmaceuticals*. 2011; 4(10): 1295–314. doi: 10.3390/ph4101295.
28. Witte K, Koch E, Volk H.-D. et al. The Pelargonium Sidoides extract EPs 7630 drives the innate immune defense by activating selected map kinase pathways in human monocytes. *PLoS One*. 2015; 10 (9): e0138075. doi: 10.1371/journal.pone.0138075.
29. Luna L.A. Jr, Bachi A.L.L., Novaes e Brito R.R. et al. Immune responses induced by Pelargonium sidoides extract in serum and nasal mucosa of athletes after exhaustive exercise: Modulation of secretory IgA, IL-6 and IL-15. *Phytomedicine*. 2011; 18 (4): 303–08. doi: 10.1016/j.phymed.2010.08.003.
30. Matthys H, Kamin W, Funk P, Heger M. Pelargonium sidoides preparation (EPs 7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children. *Phytomedicine*. 2007; 14(Suppl 6): 69–73. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.015.
31. Dome L, Schuster R. [Umckaloabo – a phytotherapeutic alternative for acute bronchitis in childhood?] *Arztzeit Naturheilverf*. 1996; 37: 216–22.
32. Haidvogel M, Schuster R, Heger M. [Acute bronchitis in children – multicenter study on the effectiveness and tolerability of the phytotherapeutic Umckaloabo]. *Z Phytoterapie*. 1996; 17: 300–13.
33. König I. [Respiratory tract therapy on a natural basis]. *Therapie Woche*. 1995; 45: 1123–26.
34. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю. с соавт. Клиническая эффективность Pelargonium sidoides – EPs 7630 в комплексной терапии детей с хроническим аденоидитом, перенесших аденотомию. *Медицинский совет*. 2017; 16: 28–32. [Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Ivoilov A.Yu. et al. Clinical efficacy of pelargonium sidoides EPs 7630 in complex therapy of children with chronic adenoiditis, who has undergone adenoidectomy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017; 16: 28–32 [In Russ.]]. doi: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-16-28-32.
35. Bereznoy VV, Riley D.S., Wassmer G., Heger M. Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with acute non-group A beta-hemolytic Streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med*. 2003; 9(5): 68–79.
36. Chuchalin A.G., Berman E., Lehmacher W. Treatment of acute bronchitis in adults with a Pelargonium sidoides preparation (EPs 7630): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Explore (NY)*. 2005; 1(6): 437–45. doi: 10.1016/j.explore.2005.08.009.
37. Чучалин А.Г., Берман Е., Лемакхер В. Лечение острого бронхита у взрослых экстрактом пеларгонии сидовидной [Pelargonium sidoides; EPs 7630]: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. *Пульмонология*. 2007; 6: 49–55. [Chuchalin A.G., Berman E., Lemakher V. Treatment of acute bronchitis in adults with extract of pelargonium sidoides: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pul' monologiya = Pulmonology*. 2007; 6: 49–55 [In Russ.]].
38. Agbabiaka T.B., Guo R., Ernst E. Pelargonium sidoides for acute bronchitis: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2008; 15(5): 378–85. doi: 10.1016/j.phymed.2007.11.023. Epub 2008 Jan 28. Erratum in: *Phytomedicine*. 2009; 16(8): 798–99.
39. Matthys H, Heger M. Treatment of acute bronchitis with a liquid herbal drug preparation from Pelargonium sidoides (EPs 7630): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(2): 323–31. doi: 10.1185/030079906X167318.
40. Bachert C, Scharnowski A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidoides EPs 7630: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2009; 47(1): 51–58.
41. Timmer A, Gunther J, Motschall E, et al. Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10: CD006323. doi: 10.1002/14651858.CD006323.pub3.
42. Anheyer D, Cramer H, Lauche R, et al. Herbal medicine in children with respiratory tract infection: Systematic review and meta-analysis. *Acad Pediatr*. 2018; 18(1): 8–19. doi: 10.1016/j.acap.2017.06.006.
43. Careddu D, Pettenazzo A. Pelargonium sidoides extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. *Int J Gen Med*. 2018; 11: 91–98. doi: 10.2147/IJGM.S154198.
44. Seifert G, Brandes-Schramm J, Zimmermann A, et al. Faster recovery and reduced paracetamol use – a meta-analysis of EPs 7630 in children with acute respiratory tract infections. *BMC Pediatr*. 2019; 19(1): 119. doi: 10.1186/s12887-019-1473-z.

Поступила/Received: 09.09.2021

Принята в печать/Accepted: 27.09.2021

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Аркадий Львович Верткин**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1. E-mail: kafedraklf@mail.ru. Elibrary.ru SPIN: 9605-9117. ORCID: 0000-0001-8975-8608

**Марина Мириковна Шамуилова**, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1. E-mail: kafedraklf@mail.ru. Elibrary.ru SPIN: 7201-2830

**Герман Юрьевич Кнорринг**, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1. E-mail: knorring@mail.ru. Elibrary.ru SPIN: 1674-4747. ORCID: 0000-0003-4391-2889

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Arkady L. Vertkin**, MD, professor, head of the Department of therapy, clinical pharmacology and emergency medical care, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Deletskaya Str. E-mail: kafedraklf@mail.ru. Elibrary.ru SPIN: 9605-9117. ORCID: 0000-0001-8975-8608

**Marina M. Shamulova**, MD, professor of the Department of therapy, clinical pharmacology and emergency medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Deletskaya Str. E-mail: kafedraklf@mail.ru. Elibrary.ru SPIN: 7201-2830

**German Yu. Knorring**, PhD, associate professor of the Department of therapy, clinical pharmacology and emergency medical care, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Deletskaya Str. E-mail: knorring@mail.ru. E-library.ru SPIN: 1674-4747. ORCID: 0000-0003-4391-2889



© Коллектив авторов, 2021

## СИНДЕКАН-1 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.М. АЛИЕВА<sup>1</sup>, Т.В. ПИНЧУК<sup>1</sup>, М.А. БАТОВ<sup>1</sup>, К.В. ВОРОНКОВА<sup>1</sup>, Р.К. ВАЛИЕВ<sup>2</sup>, Л.М. ШНАХОВА<sup>3</sup>, М.Р. КАЛОВА<sup>1</sup>, А.М. РАХАЕВ<sup>4</sup>, Р.А. АРАКЕЛЯН<sup>1</sup>, И.Г. НИКИТИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАБУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup>ФГАБУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

<sup>4</sup>ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кабардино-Балкарской Республике» Министерства труда и социальной защиты России, г. Нальчик



**Аннотация.** На сегодняшний день остается актуальным поиск и изучение новых биомаркеров, способных помочь в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, служить инструментом оценки эффективности терапии, прогностическим критерием клинических исходов и показателем в стратификации риска. В представленном литературном обзоре рассмотрены патофизиологические аспекты представителя трансмембранных протеогликанов синдекана-1 (SDC-1), многие из которых окончательно не ясны. Появляется все больше публикаций, демонстрирующих важность определения SDC-1 в качестве нового биологического маркера для диагностики и оценки прогноза у больных кардиологического профиля.

**Ключевые слова:** синдекан-1, хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** А.М. Алиева, Т.В. Пинчук, М.А. Батов, К.В. Воронкова, Р.К. Валиев, Л.М. Шнахова, М.Р. Калова, А.М. Рахаев, Р.А. Аракелян, И.Г. Никитин. Синдекан-1 и сердечно-сосудистые заболевания. Терапия. 2021; 8: 121–128.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.121-128>

## SINDECAN-1 AND CARDIOVASCULAR DISEASES

ALIEVA A.M.<sup>1</sup>, PINCHUK T.V.<sup>1</sup>, BATOV M.A.<sup>1</sup>, VORONKOVA K.V.<sup>1</sup>, VALIEV R.K.<sup>2</sup>, SHNAKHOVA L.M.<sup>3</sup>, KALOVA M.R.<sup>1</sup>, RAKHAEV A.M.<sup>4</sup>, ARAKELYAN R.A.<sup>1</sup>, NIKITIN I.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

<sup>2</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare (Sechenov University)

<sup>4</sup>Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic of the Ministry of Labor and Social Protection of Russia, Nalchik

**Abstract.** Today, the search and study of new biomarkers that can help the diagnosis of cardiovascular diseases, serve as a tool for assessing the effectiveness of therapy, be a prognostic criterion of clinical outcomes and an indicator in risk stratification remains relevant. In our literature review, we discussed the pathophysiological aspects of syndecan-1 (SDC-1), many of which are not completely clear. There are more and more publications demonstrating the importance of identifying SDC-1 as a new biological marker for the diagnosis and assessment of prognosis in cardiac patients.

**Key words:** syndecan-1, chronic heart failure, left ventricular ejection fraction, cardiovascular events, myocardial infarction.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Alieva A.M., Pinchuk T.V., Batov M.A., Voronkova K.V., Valiev R.K., Shnakhova L.M., Kalova M.R., Rakhaev A.M., Arakelyan R.A., Nikitin I.G. Syndecan-1 and cardiovascular diseases. Therapy. 2021; 8: 121–128.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.121-128>



## ВВЕДЕНИЕ

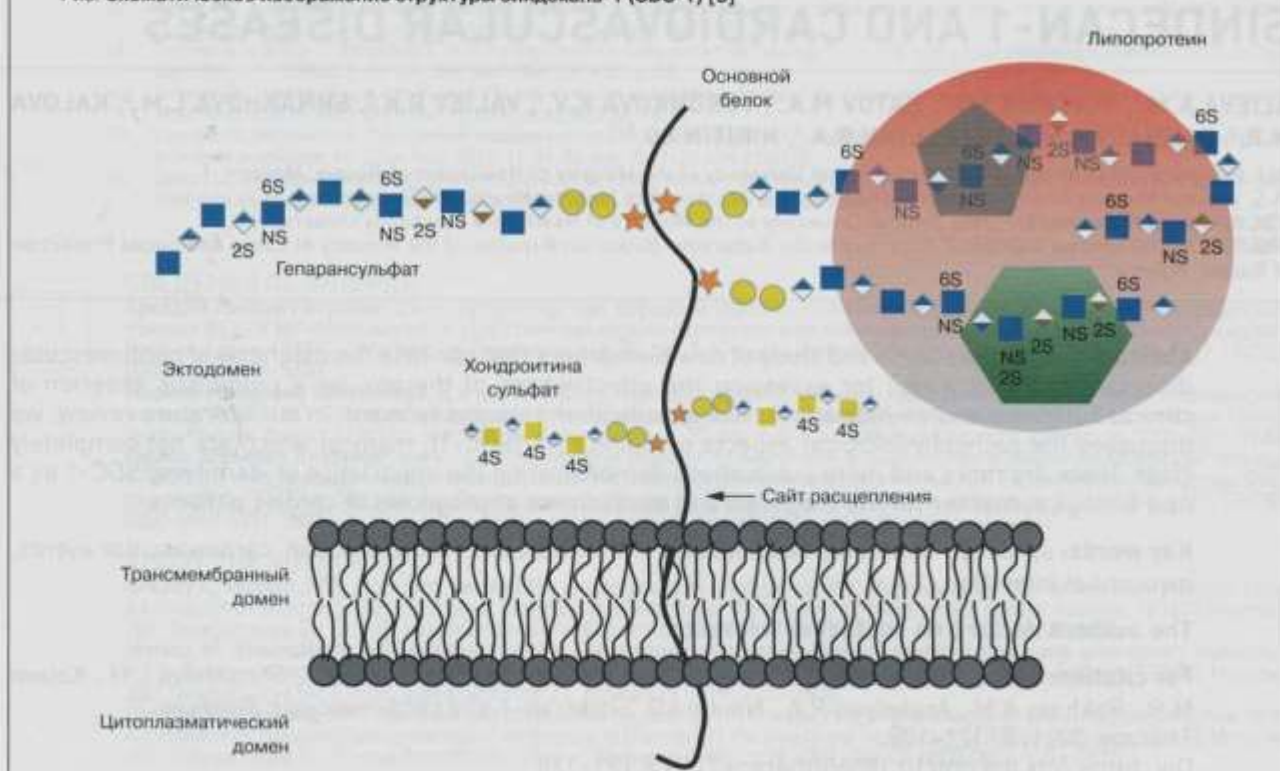
Синдеканы представляют собой трансмембранные протеоглики (PG), состоящие из основного белка, к которому присоединены боковые цепи гликозаминогликана (GAG), связывающего фактора роста [1]. Семейство синдеканов состоит из четырех подтипов [2]. Синдекан-1 (SDC-1), известный также как CD 138, в основном обнаруживается в эпителиальных клетках, синдекан-2 (SDC-2) присутствует в клетках мезенхимального происхождения, синдекан-3 (SDC-3) – только в нейрональной ткани и хряще, а синдекан-4 (SDC-4) экспрессируется повсеместно [3]. SDC-1 содержит 288 аминокислот, молекулярная масса белковой части составляет 32,5 кДа [4].

Белковые ядра синдеканов состоят из С-концевого цитоплазматического домена, трансмембранного домена и большого N-концевого внеклеточного домена [5]. Внеклеточный домен – наиболее вариабельная часть белка, сходство последовательностей между синдеканами составляет менее 20%. Эктодомен содержит порядка пяти цепей GAG; природа, количество и положение цепей GAG на коровом белке синдеканов неизменны у разных видов. SDC-1 в различных тканях содержит разные типы GAG, включая гепарансульфат (HS) и хондроитин сульфат (CS) различной длины и ультраструктуры (рис.) [5]. Биохимические реакции, изменяющие структуру HS, принимают участие в регулировании связывания белков PG [6, 7]. Биологическая роль SDC-1 определяется его способ-

ностью связывать множество лигандов, кроме того, доказано его участие в матричных взаимодействиях и в матричной сборке [7].

Как известно, компоненты внеклеточного матрикса, особенно PG, связаны с воспалением, фиброзом и ремоделированием сердца [7]. Было обнаружено, что члены семейства синдеканов связаны с ранними стадиями фиброза, выступая в качестве важной мишени для трансформации фактора роста- $\beta_2$  (TGF $\beta_2$ ) [8]. Экспрессия синдекана повышается в ответ на провоспалительные стимулы при различных сердечных заболеваниях, сопровождающихся формированием фиброза [9]. На моделях мышей, лишенных SDC-1 и SDC-4, показана сниженная активация профиброзной передачи сигналов и увеличение выраженности разрыва сердца при инфаркте миокарда (ИМ), что указывает на важную роль этих молекул [7]. В то время как так называемый короткий цитоплазматический хвост синдеканов регулирует передачу сигналов, их внеклеточная часть, замещенная гепарансульфатными гликозаминогликановыми цепями, связывает множество молекул внеклеточного матрикса (ECM), участвующих в фиброзе (коллагены, факторы роста, цитокины и белки адгезии иммунных клеток) [7]. Полноразмерные синдеканы индуцируют профиброзную передачу сигналов, повышая экспрессию коллагенов, факторов дифференцировки миофибробластов, ферментов ECM, факторов роста и молекул адгезии иммунных клеток, тем самым усиливая жесткость сердца и предотвращая разрыв миокарда. Под воздействием провоспа-

Рис. Схематическое изображение структуры синдекана-1 (SDC-1) [5]





лительных стимулов синдекановые эктодомены ферментативно высвобождаются из кардиальных клеток («отторжение» синдекана). Эктодомены влияют на экспрессию молекул ЕСМ, способствуя их деградации и разрыву сердца при ИМ [7].

### СИНДЕКАН-1: СИСТЕМА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОН

Профибротическая роль ангиотензина II (Ang II) в ремоделировании сердца – хорошо известный процесс, опосредованный сопутствующей активацией TGFβ1 и фактора роста соединительной ткани (CTGF) посредством передачи клеточных сигналов, что приводит к усиленному синтезу коллагена и других множественных матричных белков [10, 11]. Принимая участие в этих структурных изменениях, Ang II вызывает гипертрофию и фиброз миокарда. Подобно синдеканам, Ang II-опосредованная передача сигналов происходит в основном через цепи HS благодаря их способности связываться с ЕСМ. Эта связь также стимулирует выработку не только факторов роста, но и их рецепторов, таких как эндоглин, рецептор TGFβ1. Блокада данного сигнального пути способствует уменьшению индуцированного Ang II миокардиального фиброза [7].

Данные работы Schellings M. et al. [12] продемонстрировали участие SDC-1 в ремоделировании сердца путем воздействия на передачу сигналов, опосредованную факторами роста. Отсутствие SDC-1 у экспериментальных мышей защищает их от индуцированной Ang II сердечной дисфункции и последующего фиброза, поскольку потеря SDC-1 ослабляет эффект Ang II за счет снижения индукции факторов роста (CTGF, TGFβ1) [7, 12]. Эти данные подтверждаются значительным увеличением экспрессии SDC-1 у мышей, получавших Ang II. Те же авторы идентифицировали повышенную экспрессию *in vivo* коллагена I и III и CTGF в фибробластах мышей после инфузии Ang II.

Другой важный аспект представлен участием цепей HS в передаче фиброгенного сигнала. Добавление протамина (ингибитор гепарина и HS) предотвращало увеличение экспрессии CTGF и коллагена I после стимуляции Ang II. Кроме того, сердечные фибробласты, обработанные эктодоменом SDC-1, без цепей HS не влияли на экспрессию CTGF, дополнительно подтверждая, что HS участвуют в передаче фиброгенного сигнала SDC-1 [12, 13].

### СИНДЕКАН-1 ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

В нескольких исследованиях оценивалась экспрессия SDC-1 и влияние Ang II на экспрессию SDC-1 в макрофагах при атеросклерозе. Обнаружено, что Ang II оказывает значительное проатерогенное действие на стенку сосудов: Ang II

усиливает активность липоксигеназы макрофагов с последующей генерацией проатерогенных окисленных липопротеидов низкой плотности, тем самым ускоряя рекрутирование париетальных моноцитов [14]. Другой инкриминируемый механизм – индуцированная Ang II экспрессия макрофагальной гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), которая определяет повышенный синтез холестерина [15,16].

Wang W. et al. обнаружили, что при атеросклерозе SDC-1 высоко экспрессируется в макрофагах, индуцированных после 8-недельной инфузии Ang II у лишенных аполипопротеина E мышей. Те же авторы продемонстрировали, что Ang II активирует экспрессию SDC-1 посредством передачи сигналов серин/треонин-специфичных протеинкиназ, и эти киназы активируются либо непосредственно рецептором Ang I, либо через реактивные формы кислорода и перекись водорода, продуцируемых мембранными никотинамид-адениндинуклеотидфосфат-зависимыми оксидазами в ответ на Ang II [17]. Кроме того, Ang II выступает мощным индуктором выделения SDC-1 в ЕСМ- процесса, ускоряющего формирование атеросклеротических поражений за счет усиления образования клеточной среды с выраженными провоспалительными и стимулирующими особенностями. Это происходит потому, что синдеканы способны взаимодействовать с различными гепарин-связывающими провоспалительными хемокинами (например, хемоаттрактантным белком-1 моноцитов) через свои цепи HS, тем самым усиливая повреждения стенок в виде формирования атеросклеротических бляшек [7].

Весьма интересны данные исследования Vo S. et al., продемонстрировавшие экспрессию SDC-1 даже на ранних стадиях атероматозного поражения аорты. SDC-1 был обнаружен на гладкомышечных клетках интимы и способствовал накоплению пенистых клеток [18].

Другими авторами показана защитная роль SDC-1 при атеросклерозе, обусловленная в основном его противовоспалительными эффектами. Появляется все больше доказательств того, что экспрессия SDC-1 связана с высокой внутренней подвижностью макрофагов, в то время как его дефицит приводит к нарушению миграции и повышенной адгезии. Исследование мышей, содержащих SDC-1 и нокаутных по SDC-1, выявило у первых повышенную плотность воспалительных макрофагов, а у вторых – большой риск атеросклеротической бляшки [19, 20].

### СИНДЕКАН-1 ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Vanhoutte D. et al. при оценке сывороточных уровней SDC-1 при ИМ у мышей констатировали, что SDC-1 является важной защитной молекулой, ограничивающей зону воспаления и снижающей ремоделирование



лирование и дисфункцию миокарда [21]. Эти данные основаны на предполагаемой роли SDC-1 в ингибировании взаимодействия лейкоцитов и эндотелия. Провоспалительная среда усиливает активность матриксных металлопротеиназ, при этом синтезированный *de novo* коллаген имеет более низкое качество, следовательно, предрасполагает к ремоделированию и дилатации сердца. В другом исследовании была выдвинута гипотеза, что эти эффекты также могут быть опосредованы регуляцией передачи сигналов TGF $\beta$  через SDC-1 с усилением противовоспалительного ответа при ИМ в отличие от профибротического действия, обнаруженного в сердцах, обработанных Ang II [22]. Fuernau et al. сообщено о значительной связи между высокими уровнями SDC-1 и смертностью у 600 пациентов с кардиогенным шоком, возникшим вследствие ИМ, что дополнительно подтверждает предыдущие данные [23].

Ostrowski S. et al. было выполнено обследование 678 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), поступивших в кардиохирургический центр для первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с сентября 2006 г. по июль 2008 г. Образцы крови были взяты непосредственно перед вмешательством. Адреналин, норадреналин, SDC-1 и тромбомодулин были измерены ретроспективно у 571 пациента (84%). Средняя длительность наблюдения составила 28 мес. Авторами получены следующие результаты: циркулирующие норадреналин и адреналин слабо, но независимо друг от друга коррелировали с SDC-1 (коэффициент корреляции  $\rho=0,15$  и  $\rho=0,13$ ; в обоих случаях  $p < 0,01$ ) и тромбомодулином ( $\rho=0,11$  и  $\rho=0,17$ , оба  $p < 0,01$ ). Что касается биомаркеров, пациенты, у которых диагностирован кардиогенный шок до проведения ЧКВ, имели более высокий уровень адреналина и SDC-1, при этом уровень катехоламинов коррелировал с концентрацией тромбомодулина и SDC-1 ( $\rho=0,31-0,42$ ; во всех случаях  $p < 0,05$ ). За время наблюдения 78 (14%) пациентов умерли (37 смертей от сердечно-сосудистых заболеваний) и 65 (11%) были госпитализированы с сердечной недостаточностью (СН).

Согласно многомерному анализу пропорциональных рисков Кокса, более высокий уровень адреналина в плазме на один квартиль был слабо, но независимо связан как с 30-дневной, так и с отдаленной смертностью и формированием СН (30-дневный коэффициент риска смертности от всех причин 1,39; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,01–1,92;  $p=0,046$ ), развитием недостаточности кровообращения в течение 30 дней (1,65; ДИ: 1,17–2,34;  $p=0,005$ ) и отдаленной сердечно-сосудистой смертностью (1,49; ДИ: 1,08–2,04;  $p=0,014$ ). Более того, уровень SDC-1 на один квартиль выше независимо был связан с общей отдаленной смертностью (1,26; 95% ДИ: 1,02–1,57;  $p=0,034$ ). Ученые пришли к заключению, что у

пациентов с ИМпST после проведенного ЧКВ катехоламины слабо коррелировали с биомаркерами эндотелиального повреждения, наиболее сильные корреляции и самые высокие концентрации адреналина и SDC-1 были отмечены у больных с шоком. Кроме того, адреналин и SDC-1 были слабо, но независимо связаны со смертностью и развитием СН. Авторы резюмировали, что острый ИМ вызывает значительное повреждение эндотелиальных клеток и гликокаликса и параллельное увеличение циркулирующих катехоламинов [22].

В 2019 г. в отделении кардиологии медицинского университета города Зальцбурга Wernly B. et al. провели исследование по оценке прогностической значимости концентраций SDC-1 в плазме крови относительно неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с острым ИМпST, которым была выполнена реперфузионная терапия. В это исследование вошли 206 пациентов, госпитализированных по поводу ИМпST (средний возраст  $65 \pm 12$  лет); все они находились под наблюдением в течение 6 мес. Образцы крови были взяты после проведения реперфузионного вмешательства. Не было получено данных о зависимости изучаемого маркера от уровня креатинкиназа, тропонина, размеров инфарктной зоны и индекса спасения миокарда. После внесения коррекционных поправок в статистический анализ, учитывающих известные факторы риска, было установлено, что значение SDC-1  $> 120$  нг/мл независимо ассоциировалось с увеличением смертности в течение 6 мес [24].

## СИНДЕКАН-1 ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Нидерландские ученые провели исследование по анализу уровня SDC-1 в плазме крови у 567 пациентов с хронической СН. Первичной конечной точкой служила совокупность смертности от всех причин и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН в течение 18 мес. Средний возраст больных составил  $71,0 \pm 11,0$  года, средняя фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) –  $32,5 \pm 14,0\%$ , медиана концентрации SDC-1 – 20,1 нг/мл (межквартильный диапазон 13,9–27,7 нг/мл). Пациенты с более высоким уровнем маркера чаще имели более высокий уровень N-концевого натрийуретического пептида (NT-проBNP) и нарушения функции почек. Многофакторный регрессионный анализ показал положительную корреляцию между уровнями SDC-1 и маркерами фиброза, при этом не отмечено достоверной корреляции с маркерами воспаления. Была выявлена статистически достоверная связь ФВ ЛЖ и уровня SDC-1 ( $p=0,047$ ). Двукратное увеличение концентрации SDC-1 было ассоциировано с повышенным риском первичной конечной точки у пациентов с СН с сохранен-



ной ФВ ЛЖ (отношение рисков 2,10; 95% ДИ: 1,14–3,86;  $p=0,017$ ), но не у больных СН со сниженной ФВ ЛЖ (отношение рисков 0,95; 95% ДИ: 0,71–1,27;  $p=0,729$ ) [25].

В исследовании Neves F. et al. изучался уровень нескольких эндотелиальных биомаркеров у 201 пациента с острой СН при поступлении в отделение неотложной помощи. Оценивали внутрибольничную летальность, развитие острого почечного повреждения (ОПП) и 6-месячную смертность. Авторы сделали вывод, что концентрация SDC-1, маркера повреждения гликокаликса, имеет важное прогностическое значение в отношении риска развития ОПП и внутрибольничной летальности [26].

В 2019 г. Liu W. et al. были представлены результаты исследования по изучению SDC-1 в качестве фактора риска возникновения неблагоприятных ССС у 96 пациентов (средний возраст  $51,08 \pm 13,28$  года) с дилатационной кардиомиопатией неишемического генеза (средняя ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии составила  $31,90 \pm 8,85\%$ ). Медиана концентрации SDC-1 равнялась  $456,57$  пг/мл (межквартильный диапазон  $244,93$ – $1181,26$  пг/мл). Многофакторный регрессионный анализ Кокса для Модели I (с поправкой на возраст, пол) и II (с поправкой на традиционные факторы риска) показал, что исходный уровень SDC-1 оставался независимым предиктором комбинированных неблагоприятных конечных событий (Модель I HR, увеличение на  $1,10/00$  пг/мл уровня SDC-1; 95% ДИ:  $1,04$ – $1,16$ ;  $p=0,0006$ ; HR модели II, повышение уровня SDC-1 на  $1,10/100$  пг/мл; 95% ДИ:  $1,03$ – $1,18$ ;  $p=0,0029$ ). Анализ Каплана–Мейера, основанный на тертилях SDC-1, показал, что верхний тертиль был связан со снижением выживаемости по сравнению с таковым в среднем и нижнем тертилях ( $p < 0,0001$ ). Анализ многомерной логистической регрессии продемонстрировал положительную корреляцию между уровнем SDC-1 и маркерами фиброза и воспаления [27].

Задачи австралийского исследования, проведенного в 2020 г., заключались в следующем: 1) определить, связана ли ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (HFrEF) с повышенным образованием гликокаликса; 2) связано ли выделение гликокаликса при HFrEF с диссинхронией миокарда ЛЖ, воспалением, эндотелиальной дисфункцией и/или окислительно-восстановительным стрессом. 26 пациентов с HFrEF с диссинхронией миокарда ЛЖ были обследованы до и спустя 6 мес после имплантации ресинхронизационного кардиостимулятора (CRT). Всем больным, помимо стандартных лабораторных и инструментальных исследований, проводили оценку показателя SPWD, отражающего время задержки между пиком амплитуды сокращения задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, а также определяли показатели качества жизни, концентрации воспалительных и окис-

лительно-восстановительных биологических маркеров. Выделение гликокаликса количественным методом определяли по уровням в плазме компонента гликокаликса SDC-1. Показатели SDC-1 до CRT обратно коррелировали с ФВ ЛЖ ( $r = -0,45$ ;  $p=0,02$ ), отмечена прямая корреляционная связь с SPWD ( $r=0,44$ ;  $p=0,02$ ), QOL ( $r=0,39$ ;  $p=0,04$ ), NT-проBNP ( $r=0,43$ ;  $p=0,02$ ) и воспалительным маркером, симметричным диметиларгинином ( $r=0,54$ ;  $p=0,003$ ). Не было обнаружено значительной корреляции между уровнями SDC-1 и другими маркерами эндотелиальной дисфункции/воспалительной активации. После проведения CRT не отмечено статистически достоверных изменений в концентрациях SDC-1 [28].

В 2020 г. сербскими учеными проведено исследование по оценке уровня четырех биологических маркеров («растворимого» ST2 рецептора (sST2), галектина-3, ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) и SDC-1) у пациентов с хронической СН. Участники, страдающие СН ( $n=77$ ), были разделены на 3 группы в зависимости от величины ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии: группа 1 – со сниженной ФВ  $<40\%$  (HFrEF), группа 2 – с ФВ  $40$ – $49\%$  (HFmrEF), группа 3 – с сохраненной ФВ  $>50\%$  (HFpEF). Авторы установили, что концентрации в плазме крови четырех биомаркеров ремоделирования сердца были самыми высокими в группе 1 и самыми низкими в группе 3 ( $p < 0,001$ ). У больных группы 3 маркеры независимо коррелировали с индексом массы миокарда ЛЖ (ИМЛЖ): sST2 ( $p=0,002$ ), галектин-3 ( $p < 0,001$ ), GDF-15 ( $p=0,011$ ) и SDC-1 ( $p=0,006$ ), тогда как галектин-3 показал корреляцию только после многопараметрических статистических корректировок ( $p=0,001$ ). У пациентов группы 3 также были отмечены независимые корреляционные связи размеров перегородки и задней стенки ЛЖ: sST2 ( $p=0,019$ ;  $p=0,026$ ), галектин-3 ( $p=0,011$ ;  $p=0,009$ ), GDF-15 ( $p=0,007$ ;  $p=0,001$ ), и SDC-1 ( $p=0,005$ ;  $p=0,002$ ). У пациентов из группы 1 только скорректированный sST2 показал связь с ИМЛЖ ( $p=0,010$ ). Обнаружена также корреляция BNP с ИМЛЖ ( $p=0,002$ ) и ФВ ЛЖ ( $p=0,001$ ). Выявлена связь GDF-15 с параметрами диастолической дисфункции у больных группы 3 ( $p=0,046$ ) и пациентов группы 2 ( $p=0,024$ ). Ученые пришли к выводу, что необходимо определять концентрацию циркулирующих биологических маркеров для мониторинга прогрессирования гипертрофии ЛЖ у пациентов с СН [29].

Проведенное в 2021 г. исследование Stojanovic D. et al. показало, что независимыми предикторами бессимптомной ишемии у пациентов с СН служат повышенные концентрации в плазме крови BNP ( $p=0,008$ ), реналазы ( $p=0,012$ ), sST2 ( $p=0,020$ ), галектина-3 ( $p=0,018$ ), GDF-15 ( $p=0,034$ ) и SDC-1 ( $p=0,024$ ). При этом в группе больных с ФВ ЛЖ



<45% независимыми предикторами были BNP ( $p=0,001$ ), реналаза ( $p < 0,001$ ), sST2 ( $p=0,004$ ), галектин-3 ( $p=0,003$ ), GDF-15 ( $p=0,001$ ) и SDC-1 ( $p < 0,001$ ). AUC (площадь под кривой) BNP (0,837) была статистически выше, чем у sST2 (тест DeLong:  $p=0,042$ ), SDC-1 (DeLong:  $p=0,022$ ) и цистатина С (DeLong:  $p=0,022$ ). AUC реналазы (0,753), галектина-3 (0,726) и GDF-15 (0,735) были сходными и не уступали BNP в отношении прогноза ишемии. У пациентов со сниженной ФВ ЛЖ AUC BNP (0,980) была статистически выше, чем у реналазы (DeLong:  $p < 0,001$ ), sST2 (DeLong:  $p < 0,004$ ), галектина-3 (DeLong:  $p < 0,001$ ), GDF-15 (DeLong:  $p=0,001$ ), SDC-1 (DeLong:  $p=0,009$ ) и цистатина С (DeLong:  $p=0,001$ ). AUC реналазы (0,814) была статистически выше, чем у галектина-3 (DeLong:  $p=0,014$ ) и GDF-15 (DeLong:  $p=0,046$ ), и аналогична таковой для sST2. У пациентов с ФВ ЛЖ >45% статистически достоверных результатов получено не было [30].

### СИНДЕКАН-1 У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В 2018 г. российскими учеными было выполнено исследование, направленное на выявление связи эндотелиального гликокаликса с гемодинамикой и метаболизмом у пациентов с септическим шоком и при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения (ИК). Согласно результатам протокола, первоначальное состояние гликокаликса и повреждение его компонентов (HS и S1) на фоне системной воспалительной реакции при сепсисе и после проведения ИК взаимосвязано с нарушениями метаболизма и гемодинамических параметров. Кроме того, уровень компонентов гликокаликса в крови при септическом шоке коррелировал с выраженностью системной вазодилатации и гиперлактатемии. Также было обнаружено, что при кардиохирургических операциях через 6 ч после ИК наблюдается статистически достоверное преходящее снижение HS и увеличение S1, при этом исходная концентрация HS коррелировала с периоперационными показателями сердечного выброса, пред- и постнагрузки и показала предиктивную способность в диагностике послеоперационной гиперлактатемии [31].

В 2021 г. Passov A. et al. определяли концентрации

SDC-1 и HS в артериальной крови у 30 пациентов, перенесших протезирование аортального клапана, непосредственно до и через 1, 5 и 10 мин после демпфирования аорты (реперфузии). Параллельные образцы крови были взяты из коронарного синуса. По сравнению с показателем непосредственно перед декомпрессией аорты артериальный SDC-1 увеличился на 18% (с 253,8 {151,6–372,0}) до 299,1 {172,0–713,7}) нг/мл;  $p < 0,001$ , а артериальный HS снизился на 14% (с 148,1 {135,7–161,7}) до 128,0 {119,0–138,2}) нг/мл;  $p < 0,001$  через 1 мин после демпфирования аорты. Во время реперфузии не было отмечено вымывания ни SDC-1, ни HS. Напротив, транскоронарная секвестрация SDC-1 была выявлена на 5-й минуте (-12,96 нг/мл {-36,38–5,15};  $p=0,007$ ) и через 10 мин (-12,37 нг/мл {-31,80–6,62},  $p=0,049$ ) после реперфузии. Таким образом, авторы пришли к выводу, что секвестрации SDC-1 и HS могут отражать эндогенное восстановление поврежденного гликокаликса при операции на открытом сердце [32].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире остается актуальным поиск и изучение новых биологических маркеров, способных помочь ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимой терапии, прогностическим критерием возможных клинических исходов и значимым показателем в стратификации риска [33–35].

В нашем обзоре мы обсудили патофизиологические аспекты SDC-1, многие из которых до сих пор окончательно не ясны. Появляется все больше данных, подчеркивающих важность SDC-1 в качестве нового биологического маркера для диагностики и оценки прогноза у больных кардиологического профиля. Роль SDC-1 при заболеваниях сердца весьма интересна вследствие его защитных эффектов, опосредуемых противовоспалительными свойствами. Тем не менее точная функция данного биологического маркера еще до конца не понятна, вследствие того что показана его роль в ускорении атеросклероза. Окончательное подтверждение диагностической и предиктивной роли данного маркера может быть получена по результатам будущих крупномасштабных проспективных исследований.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gondelaud F., Bouakil M., Le Fevre A. et al. Extended disorder at the cell surface: The conformational landscape of the ectodomains of syndecans. *Matrix Biol Plus*. 2021; 12: 1–19. doi: 10.1016/j.mplus.2021.100081.
- Власов Т.Д., Лазовская О.А., Шимански Д.А. соавт. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 1: 5–16. [Vlasov T.D., Lazovskaya O.A., Shimanski D.A. et al. Endothelial glycocalyx: research methods and prospects for their application in assessing endothelial dysfunction. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2020; 1: 5–16 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16>.
- Kaoru F., Shunichi S., Masanori N. An in situ hybridization study of the Syndecan family in the developing condylar cartilage of fetal mouse mandible. *Anat Rec (Hoboken)*. 2021; 304(3): 559–69. doi: 10.1002/ar.24483.
- Алексеев Д.А. Рак желудка: морфологическая характеристика опухоли и сигнальных лимфатических узлов: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. С.-Петербург. 2017; 146 с. [Alekseev D.A. Stomach cancer: morphological



- characteristics of the tumor and sentinel lymph nodes: dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Saint Petersburg. 2017; 146 pp. [In Russ.].
5. Erin M., Esko J.D. Glycosaminoglycans in development, health and disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2010; 93: 213–33. doi: 10.1016/S1877-1173(10)93010-X.
  6. Цидулко А.Ю. Протеогликианы как прогностические маркеры глиобластомы и их роль в развитии рецидива заболевания. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Новосибирск. 2021; 116 с. [Tsidualko A.Yu. Proteoglycans as prognostic markers of glioblastoma and their role in the development of disease recurrence. Dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Novosibirsk. 2021; 116 pp. (In Russ.)].
  7. Miftode R., Serban I., Timpau A. et al. Syndecan-1: A review on its role in heart failure and chronic liver disease patients' assessment. *Cardiol Res Pract*. 2019; 2019: 4750580. doi: 10.1155/2019/4750580.
  8. Charchanti A., Kanavaros P., Koniaris E. et al. Expression of syndecan-1 in chronic liver diseases: Correlation with hepatic fibrosis. *In Vivo*. 2021; 35(1): 333–39. doi: 10.21873/invivo.12264.
  9. Parimon T., Yao C., Habel D. et al. Syndecan-1 promotes lung fibrosis by regulating epithelial reprogramming through extracellular vesicles. *JCI Insight*. 2019; 5(17): e129359. doi: 10.1172/jci.insight.129359.
  10. Ruperez M., Lorenzo O., Blanco-Colio L. et al. Connective tissue growth factor is a mediator of angiotensin II-induced fibrosis. *Circulation*. 2003; 108(12): 1499–505. doi: 10.1161/01.CIR.0000089129.51288.BA.
  11. Chen Y., Lasaitiene D., Friberg P. The renin-angiotensin system in kidney development. *Acta Physiol Scand*. 2004; 181(4): 529–35. doi: 10.1111/j.1365-201X.2004.01327.x.
  12. Schellings M., Vanhoutte D., Almen G. et al. Syndecan-1 amplifies angiotensin II-induced cardiac fibrosis. *Hypertension*. 2010; 55(2): 249–56. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137885.
  13. Frangogiannis N. Syndecan-1: A critical mediator in cardiac fibrosis. *Hypertension*. 2010; 55(2): 233–35. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147256.
  14. Scheidegger K., Butler S., Witztum J. Angiotensin II increases macrophage-mediated modification of low-density lipoprotein via a lipoxygenase-dependent pathway. *J Biol Chem*. 1997; 272(34): 21609–15. doi: 10.1074/jbc.272.34.21609.
  15. Kaplan M., Aviram M., Knopf C., Keidar S. Angiotensin II reduces macrophage cholesterol efflux: a role for the AT-1 receptor but not for the ABC1 transporter. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 290(5): 1529–34. doi: 10.1006/bbrc.2002.6376.
  16. Keidar S., Heinrich R., Kaplan M. et al. Angiotensin II administration to atherosclerotic mice increases macrophage uptake of oxidized LDL: A possible role for interleukin-6. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(9): 1464–69. doi: 10.1161/hq0901.095547.
  17. Wang W., Haller C., Wen J. et al. Decoupled syndecan 1 mRNA and protein expression is differentially regulated by angiotensin II in macrophages. *J Cell Physiol*. 2008; 214(3): 750–56. doi: 10.1002/jcp.21271.
  18. Vo S., Charnaux N., Richard B. Syndecan-1 is overexpressed during atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2015; 241(1): 76.
  19. Angsana J., Chen J., Smith S. et al. Syndecan-1 modulates the motility and resolution responses of macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(2): 332–40. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304720.
  20. Haller C., Smith S., Wen J. et al. Syndecan-1 is protective in atherosclerosis. *Circulation*. 2009; 120(18): 5193.
  21. Vanhoutte D., Schellings M., Gotte M. et al. Increased expression of syndecan-1 protects against cardiac dilatation and dysfunction after myocardial infarction. *Circulation*. 2007; 115(4): 475–82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644609.
  22. Ostrowski S., Pedersen S., Jensen J. et al. Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines. *Crit Care*. 2013; 17(1): R32. doi: 10.1186/cc12532.
  23. Fuernau G., Jung C., Muench P. Syndecan-1 and heparan sulfate in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock—a biomarker substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *Circulation*. 2018; 130: 18417.
  24. Wernly B., Fuernau G., Masyuk M. et al. Syndecan-1 predicts outcome in patients with ST-segment elevation infarction independent from infarct-related myocardial injury. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 18367. doi: 10.1038/s41598-019-54937-x.
  25. Tromp J., Pol A., Klip I. et al. Fibrosis marker syndecan-1 and outcome in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014; 7(3): 457–62. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000846.
  26. Neves F., Meneses G., Sousa N. et al. Syndecan-1 in acute decompensated heart failure—association with renal function and mortality. *Circ J*. 2015; 79(7): 1511–19. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1195.
  27. Liu W., Wang Y., Zheng J. et al. Syndecan-1 as an independent risk factor for the incidence of adverse cardiovascular events in patients having stage C and D heart failure with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Clin Chim Acta*. 2019; 490: 63–68. doi: 10.1016/j.cca.2018.12.022.
  28. Ajaero C., Procter N., Chirkov Y. et al. Endothelial dysfunction and glycocalyx shedding in heart failure: insights from patients receiving cardiac resynchronisation therapy. *Heart Vessels*. 2020; 35(2): 197–206. doi: 10.1007/s00380-019-01481-3.
  29. Mitic V., Stojanovic D., Deljanin Ilic M. et al. Cardiac remodeling biomarkers as potential circulating markers of left ventricular hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction. *Tohoku J Exp Med*. 2020; 250(4): 233–42. doi: 10.1620/tjem.250.233.
  30. Stojanovic D., Mitic V., Stojanovic M. et al. The discriminatory ability of renalase and biomarkers of cardiac remodeling for the prediction of ischemia in chronic heart failure patients with the regard to the ejection fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 691513. doi: 10.3389/fcvm.2021.691513.
  31. Ильина Я.Ю., Фот Е.В., Изотова Н.Н. с соавт. Взаимосвязь эндотелиального гликокаликса с гемодинамикой и метаболизмом у пациентов с септическим шоком и при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 6: 10–19. [Ilyina Ya.Yu., Fot E.V., Izotova N.N. et al. Interrelation of endothelial glycocalyx with hemodynamics and metabolism in patients with septic shock and cardiac surgery with artificial circulation. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*. 2018; 6: 10–19 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-6-10-19>.
  32. Passov A., Schramko A., Salminen U. et al. Endothelial glycocalyx during early reperfusion in patients undergoing cardiac surgery. *PLoS One*. 2021; 16(5): e0251747. doi: 10.1371/journal.pone.0251747.
  33. Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А. с соавт. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2019; 9: 145–149. [Aliyeva A.M., Baykova I.E., Kislyakov V.A. et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019; 9: 145–149 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2019.09.000226>.
  34. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. с соавт. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2021; 6: 522–526. [Aliyeva A.M., Pinchuk T.V., Almazova I.I. et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021; 6: 522–526 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/20751753.2021.6.200606>.
  35. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. с соавт. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины*. 2018; 5: 333–345. [Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T. et al. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of Internal Medicine*. 2018; 5: 333–345 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345>.

Поступила/Received: 11.09.2021  
Принята в печать/Accepted: 29.10.2021



**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Амина Магомедовна Алиева**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 115516, г. Москва, Бакинская ул., д. 26. E-mail: amisha\_alieva@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5416-8579. SPIN-код: 2749-6427

**Татьяна Витальевна Пинчук**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 115280, г. Москва, Велозаводская ул., д. 1/1, стр. 15. E-mail: doktor2000@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-7877-4407

**Максим Александрович Батов**, студент лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-3780-4358

**Кира Владимировна Воронкова**, д.м.н., профессор кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ФГБНУ «Центральная клиническая больница РАН», НП «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов», АНО «Центр изучения падений проблем падающего пациента в медицине». Адрес: 115280, г. Москва, Велозаводская ул., д. 1/1, стр. 15. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru. SPIN-код: 1636-7627. AuthorID: 668237. Индекс Хирша 9

**Рамиз Камраддинович Валиев**, к.м.н., зав. онкохирургическим отделением № 2 ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы. Адрес: 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: Radiosurgery@bk.ru. ORCID: 0000-0003-1613-3716. SPIN-код: 2855-2867

**Лидия Мухамедовна Шнахова**, врач ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119435, г. Москва, Большая Пироговская ул., д. 4, стр. 1. E-mail: shnakhova\_l\_m@staff.sechenov.ru

**Марина Ризуановна Калова**, аспирант кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 115516, г. Москва, Бакинская ул., д. 26. E-mail: marina717717@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8949-4523

**Алик Магомедович Рахаев**, д.м.н., руководитель экспертного состава ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кабардино-Балкарской Республике» Министерства труда и социальной защиты России. Адрес: 360003, г. Нальчик, ул. Тарчокова, д. 131В. E-mail: alikrahaev@yandex.ru

**Роза Арамовна Аракелян**, студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

**Игорь Геннадиевич Никитин**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 115516, г. Москва, Бакинская ул., д. 26. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1699-0881

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Amina M. Alieva**, PhD, associate professor of the Department of hospital therapy No. 2 of the Faculty of medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 115516, Moscow, 26 Bakinskaya Str. E-mail: amisha\_alieva@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5416-8579. SPIN-code: 2749-6427

**Tatiana V. Pinchuk**, PhD, associate professor Department of faculty therapy of the Faculty of pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 115280, Moscow, 1/1 Velozavodskaya Str., build 15. E-mail: doktor2000@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-7877-4407

**Maxim A. Batov**, student of the Faculty of medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: 0000-0002-3780-4358

**Kira V. Voronkova**, MD, professor of the Department of neurology of the Faculty of continuing professional education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, epileptologist at Central Clinical Hospital of RAS, vice president of Association of Epileptologists and Patients, president of Center for the Study of the Problems of the Falling Patient in Medicine. Address: 115280, Moscow, 1/1 Velozavodskaya Str., build 15. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru. SPIN-code: 1636-7627. AuthorID: 668237. Hirsch index 9

**Ramiz K. Valiev**, PhD, head of the Department of oncosurgery No. 2, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department. Address: 111123, Moscow, 86 Entuziastov Highway. E-mail: Radiosurgery@bk.ru. ORCID: 0000-0003-1613-3716. SPIN-code: 2855-2867

**Lydia M. Shnakhova**, doctor at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare (Sechenov University). Address: 119435, Moscow, 4/1 Bol'shaya Pirogovskaya Str. E-mail: shnakhova\_l\_m@staff.sechenov.ru

**Marina R. Kalova**, postgraduate student of the Department of hospital therapy No. 2 of the Faculty of medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 115516, Moscow, 26 Bakinskaya Str. E-mail: marina717717@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8949-4523

**Alik M. Rakhaev**, MD, head of expert staff of Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic of the Ministry of Labor and Social Protection of Russia. Address: 360003, Nalchik, 131B Tarchokova Str. E-mail: alikrahaev@yandex.ru

**Roza A. Arakelyan**, student of the Faculty of medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str.

**Igor G. Nikitin**, MD, professor, head of the Department of hospital therapy No. 2 of the Faculty of medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 115516, Moscow, 26 Bakinskaya Str. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1699-0881



©В.Н. Ларина, Д.Г. Карпенко, 2021

## ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ОТСУТСТВИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

**В.Н. ЛАРИНА, Д.Г. КАРПЕНКО**

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва



**Аннотация.** В статье представлено клиническое наблюдение мультиморбидной пациентки пожилого возраста, которой было выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава после перелома шейки бедренной кости. Обсуждаются возможности подбора антитромботической терапии с учетом сердечно-сосудистого риска, сопутствующей патологии и возраста пациентки.

**Ключевые слова:** ривароксабан, пожилой пациент, антикоагулянты, профилактика, гемостаз.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** В.Н. Ларина, Д.Г. Карпенко. Возможности комбинированной антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии пациентов старшего возраста при отсутствии фибрилляции предсердий. Терапия. 2021; 8: 129–137.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.129-137>

## POSSIBILITIES OF COMBINED ANTIPLATELET AND ANTICOAGULANT THERAPY IN OLDER PATIENTS WITHOUT ATRIAL FIBRILLATION

**LARINA V.N., KARPENKO D.G.**

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

**Abstract.** The article presents a clinical observation of an elderly patient who underwent total arthroplasty of the left hip joint after a fracture of the femoral neck. The possibilities of the selection of antiplatelet therapy taking into account the cardiovascular risk, concomitant pathology and the patient's age are discussed.

**Key words:** rivaroxaban, elderly patient, anticoagulants, prevention, hemostasis.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Larina V.N., Karpenko D.G. Possibilities of combined antiplatelet and anticoagulant therapy in older patients without atrial fibrillation. Therapy. 2021; 8: 129–137.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.129-137>

### ВВЕДЕНИЕ

Оказание качественной междисциплинарной медицинской помощи мультиморбидным пациентам — одно из приоритетных направлений современного здравоохранения, особенно на уровне первичного звена. Подбор адекватной,

эффективной, основанной на доказательствах медикаментозной терапии и постоянный ее контроль должны осуществляться индивидуально с учетом пола, возраста пациента и сопутствующей патологии, поскольку мультиморбидность ассоциирована с неблагоприятным исходом ведущего заболевания.



Одной из основных причин инвалидизации и смертности лиц пожилого и старческого возраста являются заболевания, ассоциированные с тромбозами как артериального (острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда), так и венозного происхождения (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия ветвей легочной артерии), риск которых увеличивается по мере старения организма и требует назначения антитромботической терапии.

### СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И СТАРЕЮЩИЙ ОРГАНИЗМ

По мере старения организма в системе гемостаза наблюдаются существенные изменения в виде повышения содержания прокоагулянтных факторов (фибриногена, факторов VII, VIII) и ингибиторов фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена-1, ингибитора фибринолиза), что увеличивает тромбогенный потенциал плазмы крови и снижает фибринолитическую активность.

Оксидативный стресс, который нарастает с возрастом, наличие хронического провоспалительного состояния на фоне мультиморбидности, изменение реологических свойств крови, ригидности эритроцитов и эндотелиальная дисфункция вносят вклад в развитие ассоциированного с возрастом повышенного тромбообразования [1, 2].

Существуют и гендерные особенности в этом плане. Так, еще в 1995 г. было показано, что концентрация естественных антикоагулянтов (протеина С, антитромбина и ингибитора пути тканевого фактора) выше в группе лиц женского пола ( $p < 0,0002$ ), чем среди мужчин [3] (табл. 1).

Таблица 1. Изменения в системе гемостаза у лиц старшего возраста

|  |                       |
|--|-----------------------|
| <b>Прокоагулянтные факторы:</b>              |                       |
| фибриноген                                   | Увеличение            |
| фактор VII                                   | Увеличение            |
| фактор VIII                                  | Увеличение            |
| <b>Антикоагулянтные факторы:</b>             |                       |
| протеин С                                    | Увеличение (у женщин) |
| антитромбин                                  | Увеличение (у женщин) |
| ингибитор пути тканевого фактора             | Увеличение (у женщин) |
| <b>Фибринолитическая система:</b>            |                       |
| ингибитор активатора плазминогена-1          | Увеличение            |
| активируемый тромбином ингибитор фибринолиза | Увеличение            |
| плазминоген                                  | Снижение (у женщин)   |

### ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНИЗМА И АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Антитромботическая терапия – важнейшая составляющая комплексной терапии пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Возраст оказывает существенное влияние на фармакокинетические и фармакодинамические эффекты антитромботических препаратов. Несмотря на преимущества антитромботической фармакотерапии, категория пациентов старшего возраста чувствительна к побочным эффектам этой группы лекарственных препаратов, особенно к развитию кровотечений. Высокая уязвимость обусловлена множественными факторами, которые могут непосредственно влиять на терапевтическую эффективность (например, снижение функции почек и метаболизма в печени, изменение соотношения количества воды и жировой массы тела и др.) и быть тесно связанными с тромбообразованием (дисфункция тромбоцитов, нарушения свертывания крови, высокая ригидность эритроцитов и др.) [4].

Старение организма ассоциировано с молекулярными, структурными и функциональными изменениями в разных органах и системах организма. В результате инволютивных изменений печени (снижения внутрипеченочного кровотока, функциональной массы гепатоцитов, изменения архитектоники) снижается эффект первого прохождения лекарственного средства через печень, уменьшается активность ряда изоферментов цитохрома P450, принимающих участие в метаболизме антитромботических препаратов [5, 6].

При старении организма изменяется строение и функция почек. Объем коркового вещества почек прогрессивно снижается с возрастом, а мозгового увеличивается до 50 лет, что приводит к снижению общего объема почек в возрасте старше 50 лет у здоровых людей. В целом разница в массе почек в 30 и 80 лет достигает около 20–25% [7]. С возрастом также уменьшается количество функционирующих нефронов, меняется их строение, замедляется почечный кровоток, снижается количество воды в организме. Эти изменения приводят к нарушению элиминации лекарственных средств, снижению объема распределения и увеличению концентрации в плазме гидрофильных лекарственных веществ [8].

Мультиморбидность, полипрагмазия и частые обострения хронических неинфекционных заболеваний нередко вызывают снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что способствует изменению фармакокинетики антитромботических препаратов с почечным путем выведения (низкомолекулярный гепарин, фондапаринукс, бивалирудин, эпitifибатид, дабигатрана этексилат). Подобные изменения индивидуальны и весьма вариабельны.



Снижение мышечной массы и увеличение жировой ткани в организме способствуют увеличению объема распределения и периода полувыведения жирорастворимых лекарственных препаратов [9].

Замедление висцерального кровотока, опорожнения желудка, снижение моторики желудочно-кишечного тракта и незначительное увеличение рН желудка приводят к изменению биодоступности/растворимости рН-чувствительных лекарств [10].

В старшем возрасте увеличивается вероятность развития и прогрессирования многих заболеваний, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность, ожирение, сахарный диабет, хроническую болезнь почек и другое, а также гериатрических синдромов и ассоциированных с ними последствий [11], влияющих на эффективность и безопасность антитромботической терапии.

Кроме того, генетические особенности пациентов определяют их индивидуальную чувствительность к пероральным антикоагулянтам, активное изучение которых на фармакокинетические параметры проводится в наши дни [12, 13].

## ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

На сегодняшний день исследовательским «золотым стандартом» считаются рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) как наиболее надежный инструмент анализа и оценки воздействия терапии на клинические исходы при постоянном наблюдении за пациентами. В последние годы все больше внимания уделяется наблюдательным исследованиям, позволяющим получить достаточно быстро результат и включить в анализ большое количество больных без ограничений по их исходным характеристикам [14].

Не вызывает сомнений значение возраста как фактора риска развития инсульта при фибрилляции предсердий; так, возраст 75 лет и старше рассматривается как одна из важнейших предпосылок развития инсульта, что нашло отражение в широко применяемой шкале оценки инсульта CHA2DS2-VASc, где этому показателю присвоено 2 балла [15].

Мультиморбидность, гериатрические синдромы, в частности старческая астения (frailty), с одной стороны, повышают вероятность любых ТЭО и летального исхода при отсутствии своевременно назначенной антитромботической терапии, а с другой — ассоциируются с высокой вероятностью развития кровотечений на фоне лечения антикоагулянтов [16].

С возрастом значительно увеличивается встречаемость дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, риск локомоторных падений и переломов бедренной кости. Ортопедические операции чаще всего выполняются именно пациентам пожилого и

старческого возраста, что определяет высокую актуальность профилактики ТЭО после таких хирургических вмешательств. В свою очередь, эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, операции при переломах шейки бедренной кости ассоциированы с очень высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений [17].

При принятии решения о профилактике ТЭО с помощью антикоагулянтов следует оценить соотношение угрозы развития ТЭО без лечения и риска развития кровотечения, особенно внутримозгового, как одного из наиболее опасных осложнений антикоагулянтной терапии (он зависит не только от возраста, но и от многих других факторов) и выяснить предпочтения пациента [18].

В качестве антикоагулянтных средств с благоприятным профилем безопасности рассматриваются новые оральные антикоагулянты (НОАК). К несомненным их преимуществам относятся отсутствие необходимости лабораторного контроля показателей гемостаза и независимость эффекта действия от приема пищи, что упрощает профилактику ТЭО. Кроме того, НОАК удобны в применении в силу фиксированной дозировки, имеют минимальные нежелательные лекарственные и пищевые взаимодействия. Явное преимущество НОАК над антагонистами витамина К — почечный путь элиминации [19, 20].

Результаты целенаправленных исследований свидетельствуют о том, что пожилой и старческий возраст не являются абсолютным противопоказанием к проведению пероральной антикоагулянтной терапии, включая и пациентов с хрупкостью, нарушенной функцией почек и другими коморбидными состояниями. В целом абсолютные противопоказания к применению антитромботической терапии редко встречаются в пожилом возрасте, а польза от лечения пероральными антикоагулянтами с возрастом существенно повышается.

## НАСКОЛЬКО БЕЗОПАСНО НАЗНАЧАТЬ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПОЖИЛЫМ МУЛЬТИМОРБИДНЫМ ПАЦИЕНТАМ?

В отличие от антагонистов витамина К, которые блокируют образование нескольких факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX, X), НОАК влияют на активность одного этапа коагуляции. В частности, ривароксабан ингибирует Ха-фактор свертывания крови, который принимает участие в образовании протромбиназы за счет комплекса с фактором Va, кальцием и тромбоцитарным фосфолипидом для преобразования протромбина в тромбин. Особенность действия ривароксабана — уменьшение образования тромбина за счет блокирования именно активности фактора Ха, а не подавления непосредственно тромбина. Такой механизм действия с большей эффективностью предотвращает



фибринообразование, чем инактивация тромбина, поскольку одна молекула фактора Ха вызывает синтез около 1000 молекул этого фермента [21, 22].

В международном двойном слепом РКИ ROCKET AF с участием 14 264 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий из 1178 центров 45 стран мира эффект от приема ривароксабана в дозе 20 мг/сут (или 15 мг/сут при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) и варфарина в подобранной по международному нормализованному отношению (МНО) дозе был сопоставим по риску возникновения больших кровотечений. Так, в группе ривароксабана этот показатель составил 14,9%, в группе варфарина – 14,5% пациентов в год (отношение шансов (ОШ) 1,03; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,96–1,11;  $p=0,44$ ). Помимо этого, при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином наблюдалось статистически значимо меньшее количество случаев внутричерепных (0,5 против 0,7%;  $p=0,02$ ) и фатальных кровотечений (0,2 против 0,5%;  $p=0,003$ ) [23]. Оценивая клиническую характеристику пациентов, включенных в исследование ROCKET-AF, следует отметить, что это были мультиморбидные больные пожилого возраста (медиана возраста 73 года, интерквартильный размах 65–78 лет, 39,7% лица женского пола) с наличием сердечно-сосудистых осложнений в виде инсульта и транзиторной ишемической атаки (54% участников), сердечной недостаточности (62%), сахарного диабета (40%); они имели высокий риск инсульта в будущем (3,5 балла по шкале CHADS<sub>2</sub>) и кровотечений (у 62% пациентов более 3 баллов по шкале HAS-BLED).

Результаты другого международного проспективного рандомизированного двойного слепого исследования – COMPASS, в которое вошли 27 395 пациентов в возрасте 18 лет и старше из 602 центров 33 стран мира, подтвердили эффективность ривароксабана как средства вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС и атеросклеротическим поражением периферических артерий [24]. Средний возраст участников исследования составил 68,2 года, 22% были лицами женского пола. ИБС в анамнезе имела у 90,6%. Среднее систолическое артериальное давление (АД) соответствовало 136 мм рт.ст., диастолическое АД – 78 мм рт.ст., а средний уровень общего холестерина составил 4,2 ммоль/л. Липидоснижающую терапию получали 89,8% пациентов, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – 71,2%. Комбинация ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут и АСК 100 мг 1 раз/сут способствовала статистически значимому снижению риска развития инсульта (на 42%) и сердечно-сосудистой смерти (на 22%), включая статистически незначимое снижение риска развития инфаркта миокарда (на 14%) [25].

Результаты этого исследования в 2018 г. легли в основу решения Европейской комиссии об одоб-

рении применения ривароксабана (Ксарелто®, производство Bayer, изучение эффектов препарата совместно с Janssen Research & Development) в дозе 2,5 мг 2 раза/сут в сочетании с АСК (по 75–100 мг 1 раз/сут) для профилактики атеротромботических событий у взрослых пациентов с ИБС или с клинически выраженным заболеванием периферических артерий, имеющих высокий риск развития ишемических осложнений [26].

В настоящее время показания для назначения ривароксабана включают профилактику венозной тромбоэмболии у лиц, перенесших крупные оперативные вмешательства на опорно-двигательном аппарате; профилактику кардиоэмболического инсульта и системной тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий; терапию и профилактику рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозов легочной артерии (ТЭЛА); профилактику летального исхода вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента после острого коронарного синдрома, протекающего с повышением концентрации кардиоспецифических биомаркеров (в комбинированной терапии с АСК); профилактику инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин; профилактику острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ИБС или заболеваниями периферических артерий [27–31].

Ривароксабан первым среди НОАК получил одобрение к применению у пациентов с венозными тромбозами с первого же дня лечения. Возможность применения препарата по 20 мг 1 раз/сут для длительной профилактической терапии после перенесенной ТЭЛА повышает приверженность пациентов к лечению и улучшает профилактику повторных венозных тромбозов [32].

Объединенный анализ четырех исследований RECORD с участием 12 729 пациентов в возрасте 18 лет и старше, которым было проведено эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, показал преимущество ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз/сут над эноксапаринем натрия в дозе 40 мг 1 раз/сут или 30 мг каждые 12 ч подкожно ( $p=0,001$ ) [33] в отношении предупреждения развития эпизодов венозных ТЭО и летального исхода от любых причин. Ценность этого исследования заключается в дополнительном анализе эффективности ривароксабана у лиц пожилого возраста и подтверждении эффективности дозы ривароксабана 10 мг/сут, рекомендуемой для профилактики венозных ТЭО после ортопедических операций и не требующей коррекции в зависимости от возраста и функции почек.

В соответствии с согласованным мнением экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии для профилактики венозных ТЭО рекомендуется первый прием ривароксабана



через 6–10 ч после операции. При оперативном вмешательстве на коленном суставе рекомендовано применение препарата в течение 2 нед (при высоком риске тромбоза его продлевают до 5 нед), на тазобедренном суставе – 5 нед [10].

При выборе конкретного препарата всегда следует учитывать его фармакокинетические особенности. Ривароксабан не рекомендован к применению у пациентов при клиренсе креатинина <15 мл/мин. Если этот показатель находится в пределах 15–49 мл/мин, то следует снизить дозу ривароксабана с 20 до 15 мг однократно из-за возможности увеличения концентрации препарата в кровотоке в 1,5–1,6 раза [34].

Преимуществом препарата является отсутствие необходимости корректировать дозу в зависимости от возраста. Кроме того, пол человека и масса тела не влияют на фармакокинетику ривароксабана [35].

При приеме ривароксабана межлекарственные взаимодействия практически отсутствуют. Такие препараты, как АСК, варфарин, клопидогрел, варфарин, дигоксин, аторвастатин, не влияют на фармакокинетику ривароксабана, что позволяет использовать их совместно. Поскольку ривароксабан метаболизируется через CYP3A4, следует помнить, что ингибиторы CYP3A4 и P-gp/BCRP (кетоконозол и ритонавир) увеличивают его концентрацию и могут приводить к развитию кровотечений. Эритромицин, кларитромицин и флуконазол практически не влияют на концентрацию ривароксабана, однако назначение индукторов CYP3A4 и P-gp/BCRP требует осторожности из-за риска снижения эффективности ривароксабана [36, 37].

В качестве иллюстрации возможности применения этого НОАК в реальной медицинской практике приводим наше клиническое наблюдение.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка И., 69 лет, индекс массы тела (ИМТ) 22,3 кг/м<sup>2</sup>, наблюдается у врача-терапевта поликлиники с октября 2020 г. *со следующим диагнозом: «ИБС: постинфарктный кардиосклероз. Стенокардия напряжения II функционального класса (ФК). Гипертоническая болезнь III стадии. Контролируемая артериальная гипертензия. Риск 4 (очень высокий). Целевой уровень артериального давления (АД) менее 130/80 мм рт.ст. Хроническая болезнь почек III Б стадии. Первичный остеопороз бедра (минеральная плотность кости (МПК) 0,655 г/см<sup>2</sup>; Т-критерий: -2,8), остеопения позвоночника (минеральная плотность кости 0,907 г/см<sup>2</sup>; Т-критерий: -2,3). Патологический перелом шейки левой бедренной кости. Хронический гастрит, вне обострения. Недостаточность витамина D».*

В марте 2020 г., находясь дома, пациентка упала с высоты собственного роста. Произошел перелом шейки левой бедренной кости. Госпитализирована в травматологическое отделение, где ей было

выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава. Длительность госпитализации составила 15 дней. Выписана с улучшением, передвигалась с помощью ходунков. В дальнейшем, после 10 дней пребывания в домашних условиях, госпитализирована в реабилитационный центр для продолжения лечения, где находилась 21 день.

В период госпитализации по поводу травмы в марте 2020 г. пациентка получала нестероидные противовоспалительные препараты и ривароксабан в дозе 10 мг для профилактики венозной тромбоэмболии в связи с иммобилизацией и эндопротезированием тазобедренного сустава. Выбор ривароксабана в качестве антикоагулянта был продиктован наличием перенесенного инфаркта миокарда.

*Результаты клинического и биохимического анализов крови представлены в таблицах 2, 3 и 4.*

Таблица 2. Результаты клинического анализа крови пациентки И.

| Показатель | Значение | Единицы измерения     | Референсные значения |
|------------|----------|-----------------------|----------------------|
| Лейкоциты  | 4,6      | × 10 <sup>9</sup> /л  | 3,96–10,53           |
| Эритроциты | 4,5      | × 10 <sup>12</sup> /л | 3,7–5,12             |
| Гемоглобин | 13,1     | г/дл                  | 11,7–15,7            |
| Гематокрит | 39,0     | %                     | 32,0–46,4            |
| Тромбоциты | 245      | × 10 <sup>9</sup> /л  | 150–400              |
| Нейтрофилы | 71,9     | %                     | 42,5–73,1            |
| Лимфоциты  | 23,4     | %                     | 18,2–47,4            |
| Моноциты   | 5,6      | %                     | 4,3–11               |
| Эозинофилы | 0,8      | %                     | 0–5                  |
| Базофилы   | 0,4      | %                     | 0–2,4                |

*Данные электрокардиограммы (ЭКГ):* ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 76 уд./мин, крупноочаговые изменения миокарда переднеперегородочной области левого желудочка. Горизонтальная электрическая ось сердца (рис. 1).

*Данные двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии:* остеопороз с поражением шейки бедра (МПК 0,655 г/см<sup>2</sup>; Т-критерий: -2,8) и остеопения поясничного отдела позвоночника (МПК 0,907 г/см<sup>2</sup>; Т-критерий: -2,3).

После выписки из стационара под наблюдением врача-терапевта по месту жительства пациентка в составе комплексной терапии (ингибитор АПФ, бета-адреноблокатор, статин) продолжала прием ривароксабана по 10 мг в сочетании с АСК по 100 мг. В настоящее время также принимает эти препараты в указанных дозах. На фоне приема



Таблица 3. Результаты биохимического анализа крови пациентки И.

| Показатель                                | Значение | Единицы измерения         | Референсные значения |
|---|----------|---------------------------|----------------------|
| Аланинаминотрансфераза                    | 18,99    | ед./л                     | 0–33,0               |
| Аспартатаминотрансфераза                  | 30,34    | ед./л                     | 0–32,0               |
| Альбумин                                  | 40,69    | г/л                       | 32,0–46,0            |
| Билирубин общий                           | 14,62    | мкмоль/л                  | 3,4–21,0             |
| Креатинин                                 | 78,00    | мкмоль/л                  | 53,0–106,0           |
| Скорость клубочковой фильтрации           | 66,8     | мл/мин/1,73м <sup>2</sup> | >60,0                |
| Мочевина                                  | 3,83     | ммоль/л                   | 2,8–7,2              |
| Мочевая кислота                           | 324,27   | мкмоль/л                  | 155,0–357,0          |
| Общий белок                               | 66,4     | г/л                       | 62,0–81,0            |
| Холестерин общий                          | 5,49     | ммоль/л                   | 4,43–7,85            |
| Холестерин липопротеинов низкой плотности | 3,22     | ммоль/л                   | 2,38–5,72            |
| Щелочная фосфатаза                        | 38,91    | ед./л                     | 30,0–120,0           |
| Кальций                                   | 2,47     | ммоль/л                   | 2,2–2,55             |
| Калий                                     | 4,51     | ммоль/л                   | 3,5–5,3              |
| Натрий                                    | 142,60   | ммоль/л                   | 136,0–145,0          |
| Хлор                                      | 102,40   | ммоль/л                   | 98,0–107,0           |
| Железо                                    | 25,69    | мкмоль/л                  | 9,0–30,4             |
| С-реактивный белок                        | 0,71     | мг/л                      | 0–5,0                |
| Витамин D (25-ОН)                         | 59,8     | нмоль/л                   | 18,5–110,0*          |

**Примечание:** \* – дефицит витамина D: <50 нмоль/л (<20 нг/мл); недостаточность витамина D: 50–75 нмоль/л (20–30 нг/мл); адекватный уровень витамина D: >75 нмоль/л (>30 нг/мл); уровень витамина D во время терапии по коррекции дефицита: 75–150 нмоль/л (30–60 нг/мл).

134

Таблица 4. Результаты коагулограммы пациентки И.

| Показатель                                       | Значение | Единицы измерения | Референсные значения |
|--|----------|-------------------|----------------------|
| Активированное частичное тромбопластиновое время | 28,0     | с                 | 24,0–37,5            |
| Протромбиновое время                             | 11,4     | с                 | 9,6–13,2             |
| Протромбин (по Квику)                            | 93,2     | %                 | 70,0–130,0           |
| Международное нормализованное отношение          | 1,03     | ед.               | 0,85–1,21            |
| Фибриноген                                       | 298,1    | мг/дл             | 200,0–400,0          |
| Тромбиновое время                                | 17,3     | с                 | 14,0–21,0            |
| Плазминоген                                      | 94,5     | %                 | 75,0–150,0           |

ривароксабана не отмечалось побочных эффектов, переносимость терапии хорошая. Терапевт проводит регулярный контроль функции почек и печени пациентки, отклонений от нормы в результатах лабораторных исследований не наблюдается.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

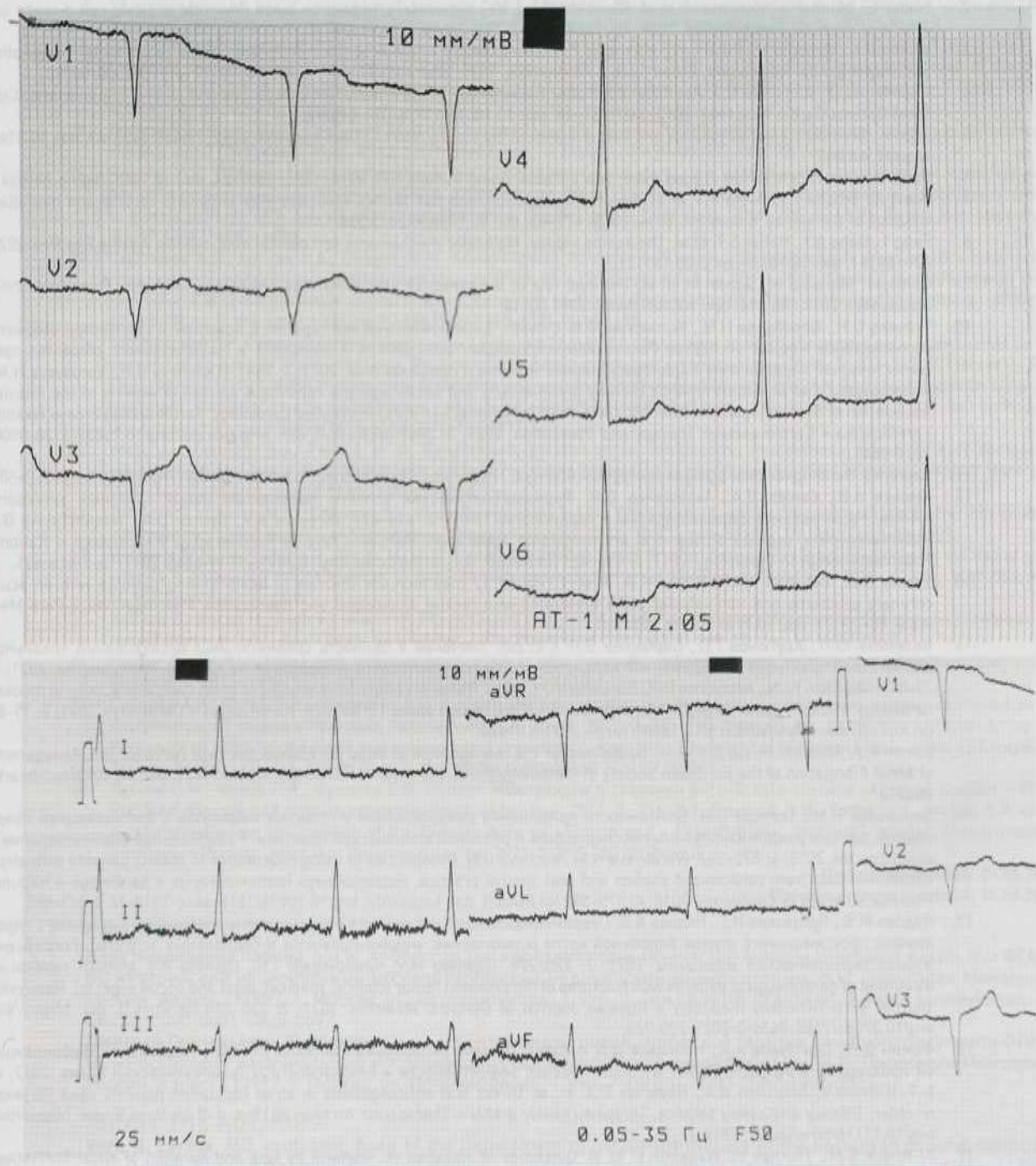
Выбор рациональной антитромботической терапии для пациента старшего возраста с учетом сопутствующей патологии и полипрагмазии является сложной задачей. Это обусловлено небольшим количеством специальных исследований с участием лиц пожилого и старческого возраста, а также ограниченностью соответствующих данных во многих крупномасштабных РКИ.

Немаловажную роль в лечении мультиморбидного пациента старшего возраста играет врач амбулаторного звена, главные задачи которого – своевременная верификация диагноза, долговременное ведение больного, регулярная оценка функции печени и почек, постоянная переоценка риска кровотечений. Данный факт нельзя недооценивать, поскольку это важный первый шаг к выбору тактики лечения пациента в составе мультидисциплинарной команды в рутинной клинической практике.

Лица, перенесшие низкоэнергетические переломы, имеют высокий риск повторных переломов. В связи с этим важна их медикаментозная и немедикаментозная профилактика, в рамках которой антитромботической терапии, в частности ривароксабану, отводится немаловажное место. Это обусловлено тем, что с возрастом риск тромбоза превалирует над риском кровотечения и коэффициент «польза/риск» антикоагуляции в целом остается положительным.



Рис. Результат электрокардиограммы пациентки И.: крупноочаговые изменения в переднеперегородочной области левого желудочка, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка



Пероральная форма ривароксабана, отсутствие необходимости лабораторного мониторинга гемостаза, низкая частота геморрагических осложнений позволяют рассматривать этот НОАК в качестве препарата выбора у амбулаторных пациентов для профилактики ТЭО.

С целью внедрения в систему здравоохранения России систематического подхода к лечению остеопоротических переломов для восстановления функции и предотвращения повторных переломов костей скелета профессиональными

медицинскими ассоциациями (Российской ассоциацией по остеопорозу, Российской ассоциацией геронтологов и гериатров, АО «Травма Россия» и Союзом реабилитологов России), а также обществом пациентов ОСТЕОРУС предложен «ортогериатрический подход». Миссия этого подхода заключается в содействии продвижению в системе здравоохранения нашей страны мультидисциплинарного ведения пожилого пациента с переломом, включая его вторичную профилактику [38].





## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Simmonds M.J., Meiselman H.J., Baskurt O.K. Blood rheology and aging. *J Geriatr Cardiol.* 2013; 10(3): 291–301. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.03.010.
2. Nader E., Skinner S., Romana M. et al. Blood rheology: Key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise. *Front Physiol.* 2019; 10: 1329. doi: 10.3389/fphys.2019.01329.
3. Ariens R.A., Coppola R., Potenza I., Mannucci P.M. The increase with age of the components of the tissue factor coagulation pathway is gender-dependent. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1995; 6(5): 433–37. doi: 10.1097/00001721-199507000-00010.
4. Capodanno D., Angiolillo D.J. Antithrombotic pharmacotherapy in the elderly: general issues and clinical conundrums. *Curr Treat Options Cardio Vasc Med.* 2012; 14(1): 57–68. doi: 10.1007/s11936-011-0153-6.
5. Tajiri K., Shimizu Y. Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(46): 8459–67. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8459.
6. Pibiri M. Liver regeneration in aged mice: new insights. *Aging (Albany NY).* 2018; 10(8): 1801–24. doi: 10.18632/aging.101524.
7. Wang X., Vrtiska T.J., Avula R.T. et al. Age, kidney function, and risk factors associate differently with cortical and medullary volumes of the kidney. *Kidney Int.* 2014; 85(3): 677–85. doi: 10.1038/ki.2013.359.
8. Fang Y., Gong A.Y., Haller S.T. et al. The ageing kidney: Molecular mechanisms and clinical implications. *Ageing Res Rev.* 2020; 63: 101151. doi: 10.1016/j.arr.2020.101151.
9. Conte M., Martucci M., Sandri M. et al. The dual role of the pervasive «fattish» tissue remodeling with age. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 114. doi: 10.3389/fendo.2019.00114.
10. Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В. с соавт. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021; 3: 2847. [Tkacheva O.N., Vorobyeva N.M., Kotovskaya Yu.V. et al. Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021; 3: 2847 (In Russ.). doi: http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2847.
11. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2012; 30 Suppl: S3–8. doi: 10.1097/HJH.0b013e328353e501.
12. Крюков А.В., Сычев Д.А., Терещенко О.В. Фармакогенетические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017; 3: 416–421. [Kryukov A.V., Sychev D.A., Tereshchenko O.V. Pharmacogenetic aspects of new oral anticoagulants application. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017; 3: 416–421 (In Russ.). doi: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-416-421.
13. Sychev D.A., Baturina O.A., Mirzaev K.B. et al. CYP2C19\*17 may increase the risk of death among patients with an acute coronary syndrome and non-valvular atrial fibrillation who receive clopidogrel and rivaroxaban. *Pharmgenomics Pers Med.* 2020; 13: 29–37. doi: 10.2147/PGPM.S234910.
14. Беленков Ю.Н., Арутюнов Г.П., Барбараш О.Л. с соавт. Значение и ценность сравнительных исследований «реальной клинической практики» в современной кардиологии. Заключение совета экспертов от 18.12.2020. *Кардиология.* 2021; 5: 79–81. [Belenkov Yu.N., Arutyunov G.P., Barbarash O.L. et al. Value of comparative studies of «real clinical practice» in modern cardiology. Position paper based on the expert council discussion dated 12/18/2020. *Kardiologiya = Cardiology.* 2021; 5: 79–81 (In Russ.). doi: https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1646.
15. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31(19): 2369–429. doi: 10.1093/eur-heartj/ehq278.
16. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Возможности применения ривароксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: данные рандомизированных исследований и реальной клинической практики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018; 4: 575–582. [Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Possibilities of using rivaroxaban in elderly patients with atrial fibrillation: data from randomized studies and real clinical practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018; 4: 575–582 (In Russ.). doi: https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-4-575-582.
17. Лядова М.В., Чуловская И.Г., Лядова А.В. Современная концепция лечения больных геронтологического профиля с переломами проксимального отдела бедренной кости (клинические, медико-правовые и социальные аспекты). *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021; 2: 220–225. [Lyadova M.V., Chulovskaya I.G., Lyadova A.V. Modern concept of treatment of gerontological patients with fractures of the proximal femur (clinical, medical, legal and social aspects). *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2021; 2: 220–225 (In Russ.). doi: https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2021-220-225.
18. Фомин В.В., Свистунов А.А., Напалков Д.А. с соавт. Прямые пероральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте 75 лет и старше: баланс эффективности и безопасности // *Терапевтический архив.* 2017; 4: 4–7. [Fomin V.V., Svistunov A.A., Napalkov D.A. et al. Direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients aged 75 years or older: Efficacy and safety balance. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2017; 4: 4–7 (In Russ.). doi: https://doi.org/10.17116/terarkh20178944-7.
19. Al-Khatib S.M., Thomas L., Wallentin L. et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2013; 34(31): 2464–71. doi: 10.1093/eurheartj/ehf135.
20. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011; 32(19): 2387–94. doi: 10.1093/eurheartj/ehr342.
21. Mann K.G., Brummel K., Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost.* 2003; 1(7): 1504–14. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00298.x.
22. Orfeo T., Gissel M., Butenas S. et al. Anticoagulants and the propagation phase of thrombin generation. *PLoS One.* 2011; 6(11): e27852. doi: 10.1371/journal.pone.0027852.
23. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
24. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1319–30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
25. Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J. et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies (COMPASS) trial. *Can J Cardiol.* 2017; 33(8): 1027–35. doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.001.



26. Пресс-релиз компании Байер П. Байер зарегистрировал новое показание для применения ривароксабана у пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеванием периферических артерий на территории Европейского союза и США. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 5: 797. [Press Release B. Bayer registered a new indication for rivaroxaban for use in patients with coronary heart disease or peripheral artery disease in the European Union and USA. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 5: 797 (In Russ.)].
27. Руководство по практическому применению препарата Ксарелто®. Доступ: [https://pharma.bayer.ru/sites/g/files/vrxlpx3916/files/2021-06/dozovaya-karta-ksarelto\\_1.4.pdf](https://pharma.bayer.ru/sites/g/files/vrxlpx3916/files/2021-06/dozovaya-karta-ksarelto_1.4.pdf) [дата обращения – 01.09.2021]. [Guidelines for the practical use of the drug Xarelto®. Available at: [https://pharma.bayer.ru/sites/g/files/vrxlpx3916/files/2021-06/dozovaya-karta-ksarelto\\_1.4.pdf](https://pharma.bayer.ru/sites/g/files/vrxlpx3916/files/2021-06/dozovaya-karta-ksarelto_1.4.pdf) (date of access – 01.09.2021) (In Russ.)].
28. Duggan S.T. Rivaroxaban: a review of its use for the prophylaxis of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012; 12(1): 57–72. doi: 10.2165/11208470-000000000-00000.
29. Явелов И.С. Применение ривароксабана для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий у больных пожилого и старческого возраста. *Кардиология*. 2019; 125: 4–11. [Yavelov I.S. Rivaroxaban in prevention of stroke in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. *Kardiologiya = Cardiology*. 2019; 125: 4–11 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.n892>.
30. Скотников А.С., Алгиян Е.А., Сизова Ж.М. Коморбидный больной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 11: 4178. [Skotnikov A.S., Algijan E.A., Sizova Z.M. A patient with atrial fibrillation and comorbidities in clinical practice. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 11: 4178 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4178>.
31. Гиляревский С.Р. Совершенствованная тактика ведения больных с венозными тромбозами: роль применения ривароксабана на разных этапах терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 3: 337–343. [Gilyarevskiy S.R. The advanced tactics of the management of patients with venous thromboembolism: the role of rivaroxaban at various stages of treatment. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 3: 337–343 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-337-343>.
32. Weitz J.I., Connolly S.J., Patel I. et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2010; 104(3): 633–41. doi: 10.1160/TH10-01-0066.
33. Turpie A.G., Lassen M.R., Eriksson B.I. et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost*. 2011; 105(3): 444–53. doi: 10.1160/TH10-09-0601.
34. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17(10): 1467–507. doi: 10.1093/europace/euv309.
35. Kubitz D., Becka M., Roth A., Mueck W. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2013; 53(3): 249–55. doi: 10.1002/jcph.5.
36. Harder S., Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(9): 1617–33. doi: 10.1007/s00228-013-1510-z.
37. Скрипка А.И., Когай В.В., Листратов А.И. с соавт. Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике. *Терапевтический архив*. 2019; 7: 111–120. [Skripka A.I., Kogay V.V., Listratov A.I. et al. Personalized approach for direct oral anticoagulant prescription: from theory to practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019; 91 (7): 111–120 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000045.
38. Лесняк О.М., Фарба Л.Я., Фролова Е.В. с соавт. Меморандум о создании российского альянса «Хрупкий возраст – FFN-RUSSIA». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021; 2: 256–257. [Lesnyak O.M., Farba L.Ya., Frolova E.V. et al. A memorandum on the creation of the Russian Alliance «Fragile age – FFN-RUSSIA». *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoj meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021; 2: 256–257 (In Russ.)].

Поступила/Received: 27.08.2021

Принята в печать/Accepted: 16.09.2021



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Вера Николаевна Ларина**, д.м.н., профессор зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 7. Тел.: 8 (910) 473-35-66. E-mail: [larinavi@mail.ru](mailto:larinavi@mail.ru). ORCID: 0000-0001-7825-5597

**Дмитрий Геннадьевич Карпенко**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 7. ORCID: 0000-0002-1924-9514

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Vera N. Larina**, MD, professor, head of the Department of outpatient therapy of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanina Str. Tel.: + 7 (910) 473-35-66. E-mail: [larinavi@mail.ru](mailto:larinavi@mail.ru). ORCID: 0000-0001-7825-5597

**Dmitry G. Karpenko**, PhD, associate professor of the Department of outpatient therapy of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanina Str. ORCID: 0000-0002-1924-9514



©И.В. Друк, Е.Г. Поморгайло, К.А. Мартиросян, В.Ю. Петросян, Н.Н. Трофимова, 2021

## ОПУХОЛЬ ПОЛОВОГО ТЯЖА

И.В. ДРУК<sup>1</sup>, Е.Г. ПОМОРГАЙЛО<sup>1</sup>, К.А. МАРТИРОСЯН<sup>1</sup>, В.Ю. ПЕТРОСЯН<sup>2</sup>, Н.Н. ТРОФИМОВА<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России<sup>2</sup>БУЗОО «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова», г. Омск<sup>3</sup>БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск

**Аннотация.** Лейдиг-клеточная опухоль яичников – редкая опухоль полового тяжа, которая составляет менее 0,5–1,0% опухолей яичников. Такие опухоли представляют собой не только серьезную медицинскую, но также косметическую и социальную проблему. Симптомы и признаки гиперандрогении доминируют в клинической картине заболевания и обычно заставляют женщин обращаться к врачам за медицинской консультацией относительно рано. В данной работе представлены клинический случай пациентки с Лейдиг-клеточной опухолью и обсуждение особенностей диагностики этой редкой патологии.

**Ключевые слова:** опухоли полового тяжа, андрогенпродуцирующая опухоль, лейдигома.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** И.В. Друк, Е.Г. Поморгайло, К.А. Мартиросян, В.Ю. Петросян, Н.Н. Трофимова. Опухоль полового тяжа.

Терапия. 2021; 8: 138–142.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.138-142>

## TUMOR OF THE GENITAL CORD

DRUK I.V.<sup>1</sup>, POMORGAILO E.G.<sup>1</sup>, MARTIROSYAN K.A.<sup>1</sup>, PETROSYAN V.YU.<sup>2</sup>, TROFIMOVA N.N.<sup>3</sup><sup>1</sup>Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 1 named after A.N. Kabanov, Omsk<sup>3</sup>Clinical Oncological Dispensary, Omsk

**Abstract.** Leydig cell tumor of the ovaries is a rare tumor of the genital cord, which makes up less than 0,5–1,0% of ovarian tumors. Leydig cell tumors of the ovaries are not only a medical problem for clinicians, but also a cosmetic and social problem. The symptoms and signs of hyperandrogenism dominate the clinical picture of the disease and usually force women to seek medical advice relatively early. This paper presents a clinical case of a patient with a leydig cell tumor and discusses the diagnostic features of this ovarian tumor.

**Key words:** sex-cord tumors, androgen-secreting tumor, leydigoma.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Druk I.V., Pomorgailo E.G., Martirosyan K.A., Petrosyan V.Yu., Trofimova N.N. Tumor of the genital cord.

Therapy. 2021; 8: 138–142.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.138-142>

### ВВЕДЕНИЕ

Опухоли яичников – серьезная проблема среди женщин всех возрастных групп, занимающая 7-е место (4–6%) в структуре всех новообразований у женщин [1]. 5–10% лиц женского пола подвергаются хирургическому лечению по поводу опухолей яичников, причем у 13–21% оперированных обнаруживаются злокачественные опухоли [2].

Диагностика и дифференциальная диагностика доброкачественных новообразований яични-

ков являются важными клиническими задачами с точки зрения профилактики возможных осложнений, требующих оказания экстренной медицинской помощи, а также оценки риска злокачественного процесса, диктующего необходимость правильной маршрутизации пациентки [3]. В соответствии с современной классификацией основные нозологические группы формируются по следующим категориям [4–6]: эпителиальные, стромальные, мезенхимальные опухоли, опухоли полового тяжа, герминогенные опухоли, смешан-



ные, лимфопролиферативные заболевания, опухолеподобные заболевания, вторичные (метастатические) опухоли.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Пациентка Н., 1960 г.р., впервые обратилась в клинику Омского государственного медицинского университета в 2018 г. (в возрасте 58 лет) с **жалобами на выпадение волос на волосистой части головы, избыточный рост волос на лице и теле.**

**Данные анамнеза:** в возрасте 40 лет пациентка впервые стала отмечать нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи, последняя менструация произошла в 43 года (2003 г.). С 2005 г. стала отмечать истончение и выпадение волос в области висков, лба, теменной зоне, повышенный рост волос на лице (в области усов и бороды, бакенбардов), плечах, животе, нижних конечностях. С 2007 г. пациентка регулярно (последнее время ежедневно) бреется, с 2010 г. постоянно носит головные уборы, парики. В течение указанных лет пациентка отмечала постепенное увеличение массы тела, повышение уровня артериального давления (АД). В 2010 г. впервые обратилась с указанными жалобами за медицинской помощью, при обследовании выявлена артериальная гипертензия (максимальное повышение АД до 160/100 мм рт.ст.), сахарный диабет 2-го типа, по поводу которых назначена медикаментозная терапия. В том же году больная была однократно консультирована эндокринологом, впервые у нее было зарегистрировано повышение уровня общего тестостерона – 25,1 нмоль/л (0,29–1,67 нмоль/л). Однако от дообследования пациентка отказалась, выполняла только рекомендации терапевта по гипотензивной и гипогликемизирующей терапии. В 2013 г. при проведении абдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) была выявлена **ангиомиолипома правой почки** (гиперэхогенное объемное образование 15 мм в диаметре).

**Наследственный анамнез** не отягощен, гинекологический анамнез включал три беременности, одни роды, два медицинских аборта.

**Текущая медикаментозная терапия** (2018): метформин по 1700 мг/сут, гликлазид с модифицированным высвобождением по 90 мг/сут, лозартан по 100 мг/сут, индапамид по 1,5 мг/сут, бисопролол по 10 мг/сут, розувастатин по 20 мг/сут.

**Данные осмотра (особенности):** рост 172 см, масса тела 104 кг, индекс массы тела (ИМТ) 35,2 кг/м<sup>2</sup>, низкий голос, избыточный рост волос в андрогензависимых зонах (рис. 1, 2), диффузная алопеция 3-й степени, модель Гамильтона (рис. 3), гирсутное число 29 по шкале Ферримана–Голлвея, маскулинизация.

**Результаты исследования на гормоны:** тестостерон общий – 69,5 нмоль/л, тестостерон свободный – 2,12 нмоль/л, индекс свободных андро-

генов – 234,1% (0,5–4,7). Глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), андростендион, 17-гидроксипрогестерона и дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-С), в пределах референсных значений.

**Данные гинекологического осмотра:** гипертрофия клитора, придатки с обеих сторон не определяются.

При **УЗИ органов малого таза** впервые выявлено: левый яичник – 1,04 мл, правый яичник – 10,77 мл, структура неоднородная за счет жидкостного включения – 15 мм.

На основании жалоб и анамнеза, данных лабораторно-инструментальных методов, обследования **установлен диагноз гиперандрогении яичникового генеза, кисты правого яичника.** При этом

Рис. 1. Проявления гирсутизма у пациентки Н. (вид спереди)



Рис. 2. Проявления гирсутизма у пациентки Н. (вид сзади)





рассматривалось проведение дифференциальной диагностики между андрогенпродуцирующей опухолью правого яичника и гипертекозом яичников в сочетании с истинной кистой правого яичника. Учитывая возраст пациентки, было рекомендовано проведение двусторонней овариэктомии, от которой пациентка отказалась.

В 2018 г. в связи с подозрением на злокачественное новообразование пациентке проведена резекция правой почки (гистологическое исследование: ангиомиолипома).

**Повторное обращение пациентки в клинику состоялось в 2020 г.** в связи с прежними жалобами и результатами обследований: тестостерон общий – 71,97 нмоль/л (0,46–1,18 нмоль/л), УЗ-признаки

гиперплазии эндометрия, киста правого яичника. Диагноз и рекомендации 2018 г. были продублированы, с пациенткой проведена беседа о настоятельной необходимости рекомендованной тактики лечения. В марте 2020 г. проведена операция – **тотальная гистерэктомия (экстирпация матки) с придатками лапаротомическая.**

**Макроскопическое описание (рис. 4, 5):** правый яичник 6×5×3 см, с полостью в 2 см в диаметре, стенка рыхлая, красно-бурого цвета.

**Микроскопическое описание:** новообразование в яичнике представлено клетками с обильной пенистой эозинофильной, светлой и слабо эозинофильной цитоплазмой, клетки расположены диффузно, есть некоторая тенденция к альвеолярности, между клетками видны разнокалиберные сосуды, мелкие кровоизлияния.

**Иммуногистохимическое исследование:** опухолевые клетки экспрессируют Androgen (Clon AR 441), Inhibin, Calretinin, CD56, Melan-A, PgR, PAX8. Экспрессия ER, S100, CD99 (слабо) оценена как неспецифическая. Негативная экспрессия опухолевыми клетками CK7, EMA. Индекс пролиферативной активности по Ki67 1–2%.

**Заключение:** гистологическое строение и иммунофенотип соответствует опухоли из клеток Лейдига.

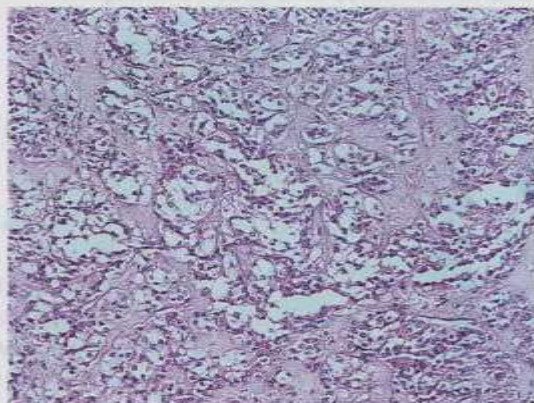
## ОБСУЖДЕНИЕ

Вирилизующие опухоли яичников – это все гистологические типы опухолей, обладающие андрогенпродуцирующей активностью и обуславливающие развитие вирильного синдрома у женщин [7]. Они встречаются у одной из 30 тыс. женщин с одинаковой частотой во всех возрастных группах. Морфологические признаки злокачественности обнаруживаются в одной из пяти опухолей яичников, однако многочисленные наблюдения показывают, что эти новообразова-

Рис. 3. Андрогенная алопеция 3 степени, модель Гамильтона

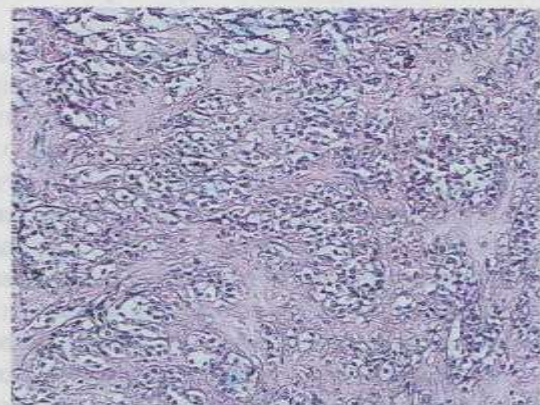


Рис. 4. Опухоль из клеток Лейдига (операционный материал, окраска гематоксилином и эозином, × 200)



Комментарий: опухолевые клетки с эозинофильной и слабоэозинофильной цитоплазмой, ядра округлые с одним или несколькими ядрышками. Клетки расположены диффузно, между клетками видны разнокалиберные сосуды, мелкие кровоизлияния.

Рис. 5. Опухоль из клеток Лейдига (операционный материал, окраска гематоксилином и эозином, × 200)



Комментарий: в некоторых полях зрения – тенденция к альвеолярности.



ния крайне редко метастазируют и отличаются благоприятным клиническим прогнозом [7, 8].

К опухолям, обладающим андрогенпродуцирующей активностью, относят текомы, гранулезоклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли–Лейдига, липидоклеточные опухоли и неспецифические (или неклассифицируемые) стромально-клеточные опухоли [7, 9]. Стромально-клеточные опухоли яичников с элементами полового тяжа включают: гранулезоклеточные опухоли яичников взрослого типа; гранулезоклеточные опухоли яичников ювенильного типа; опухоли яичников из клеток Сертоли и Лейдига; гинандробластому яичников; опухоль стромы полового тяжа яичников с кольцевидными трубочками [10].

Один из наиболее редких вариантов гормонопродуцирующих опухолей яичников – андробластома (опухоль из клеток Сертоли и Лейдига). Опухоли, состоящие только из клеток Лейдига, чаще всего наблюдаются в постменопаузальном периоде [11]. В подавляющем большинстве случаев такие опухоли доброкачественные, однако описаны случаи метастазирования подобных новообразований, ставших причиной смерти пациенток [9, 12]. Как правило, опухоль из клеток Сертоли–Лейдига ассоциирована с носительством мутации гена *DICER1*, которая может приводить к развитию целого ряда злокачественных и доброкачественных новообразований [13].

Вирилизующая опухоль яичников выступает редкой причиной гиперандрогении, при этом гиперандрогения является важным ключом к ранней диагностике этих потенциально злокачественных опухолей. Клинические проявления вирилизующих опухолей яичников складываются из ряда андрогензависимых и эстрогензависимых симптомов [9, 10, 14]. К наиболее характерным проявлениям гиперандрогении относятся андрогенная алопеция, гирсутизм, дерматит, барифония, маскулинизация фигуры, гипертрофия клитора. При гинекологическом осмотре часто выявляется уменьшение размеров матки, иногда удается пропальпировать асимметричное увеличение одного яичника. В ряде случаев наблюдается инволюция молочных желез [12, 14]. У всех больных репродуктивного возраста нарушается менструальная функция (чаще по типу вторичной аменореи, реже олигоменореи). У большинства женщин менструации прекращаются внезапно на фоне предшествующих регулярных менструальных циклов [14], наблюдается раннее наступление менопаузы, совпадающее с появлением первых признаков вирилизации [7]. В перименопаузальном периоде у больных с вирилизующими опухолями яичников повышается риск развития артериальной гипертензии, сахарного диабета и гиперпластических процессов в эндометрии и

молочных железах. Характерно быстрое прогрессирование симптомов вирилизации.

Заподозрить вирилизующую опухоль при выраженной клинической картине нетрудно, однако выявить источник гиперандрогении (надпочечники или яичники) зачастую достаточно сложно. Опорный признак гиперандрогении яичникового генеза – изолированное повышение тестостерона, что в сочетании с визуализацией в ряде случаев оказывается достаточным для верификации диагноза. Повышение ДГЭА-С значительно чаще встречается при патологии надпочечников [10]. Подозрение на опухоль служит показанием для проведения трансвагинального УЗИ с целью оценки состояния яичников, а также компьютерной томографии для исключения патологии надпочечников.

Лейдиг-клеточная опухоль яичников – редкая опухоль полового тяжа, которая составляет менее 0,5–1,0% опухолей яичников. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой может быть использована как альтернативный метод для выявления малых очагов Лейдиг-клеточных опухолей яичников. Отсутствие признаков, характерных для вирилизации и маскулинизации, не исключает Лейдиг-клеточного новообразования яичников, так как в 25–30% случаев не наблюдается повышения уровня андрогенов [10]. 90% случаев Лейдиг-клеточной опухоли яичников классифицируются как рак I стадии в соответствии с FIGO-системой. После оперативного лечения прогноз положительный, выживаемость составляет 84–95%. Для результатов гистопатологического исследования характерны стероидные клетки, заполненные светлой или эозинофильной цитоплазмой с кристаллами Рейнке, которые представляют собой белковые включения и цитоплазматические включения липофусцина. Важно положительное иммуногистохимическое окрашивание: альфа-ингибин, виментин, цитокератин CAM 5.2, цитокератин AE1/AE3, актин, ЕМА, белок S100 [10].

При обнаружении вирилизующей опухоли яичников проводится оперативное лечение – удаление опухоли с максимальным сохранением здоровой овариальной ткани и обязательной биопсией второго яичника. Большинство случаев постменопаузальных вирилизующих опухолей яичников доброкачественны, и двусторонняя сальпингоофорэктомия является оптимальным методом лечения. После хирургического вмешательства у больных наблюдается практически полное выздоровление. Рецидивов заболевания или поздних метастазов обычно не наблюдается. Для того чтобы быстрее установить диагноз и внедрить правильный метод лечения, крайне важна междисциплинарная команда врачей, специализирующихся в области эндокринологии, гинекологии и онкологии.





## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stewart B.W., Wild C.P. World cancer report 2014. Lyon: IARC. 2014; 916 pp. ISBN-13 (Print Book): 978-92-832-0429-9.
2. Graham L. ACOG releases guidelines on management of adnexal masses. Am Fam Physician. 2008; 77(9): 1320-23.
3. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2018 г. Письмо Минздрава России от 04.12.2018 №15-4/10/2-7838. Доступ: [http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/диагностика\\_и\\_лечение\\_доброкачественных\\_новообразований\\_яичников\\_с\\_позиции\\_профилактики\\_рака.pdf](http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/диагностика_и_лечение_доброкачественных_новообразований_яичников_с_позиции_профилактики_рака.pdf) (дата обращения – 01.10.2021). [Diagnostics and treatment of benign ovarian neoplasms from the perspective of cancer prevention. Clinical guidelines (treatment protocol). 2018 Letter of the Ministry of Healthcare of Russia dated December 4, 2018 No. 15-4/10/2-7838. Available at: [http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/диагностика\\_и\\_лечение\\_доброкачественных\\_новообразований\\_яичников\\_с\\_позиции\\_профилактики\\_рака.pdf](http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/диагностика_и_лечение_доброкачественных_новообразований_яичников_с_позиции_профилактики_рака.pdf) (date of access – 01.10.2021) (In Russ.).]
4. Clark-Pearson D., Soper J. Gynecological Cancer Management. Identification, diagnosis and treatment. New Jersey: Wiley-Blackwell. 2010. 196 p. ISBN: 978-1-444-35637-3.
5. Франк Г.А., Москвина Л.В., Андреева Ю.Ю. Новая классификация опухолей яичника. Архив патологии. 2015; 4: 40-50. [Frank G.A., Moskvina L.V., Andreeva U.U. New classification of ovarian tumors. Arkhiv patologii = Archive of pathology. 2015; 4: 40-50 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/pato1201577440-50>.
6. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий), утвержденный приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н (ред. от 12.01.2016) и зарегистрированный в Минюсте России 02.04.2013 № 27960. [The procedure for the provision of medical care in the field of «obstetrics and gynecology» (except for the use of assisted reproductive technologies), approved by order of the Ministry of Healthcare of Russia dated November 1, 2012 No. 572n (revised on January 12, 2016) and registered with the Ministry of Justice of Russia April 2, 2013 No. 27960 (In Russ.).]
7. Практическая гинекология: клинические лекции. Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. 4-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 752 с. [Practical gynecology: clinical lectures. Ed. by V.I. Kulakov, V.N. Prilepskaya. 4th ed., add. Moscow: MEDpress-inform. 2008; 752 pp. (In Russ.)]. ISBN: 5-98322-369-0.
8. Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е. М. Вихляевой. 3-е изд., доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2006; 784 с. [Guide to endocrine gynecology. Ed. By E.M. Vikhlyayeva. 3rd ed., add. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo = Medical Information Agency. 2006; 784 pp. (In Russ.)]. ISBN: 5-89481-395-6.
9. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ. 2004; 364 с. [Sеров V.N., Prilepskaya V.N., Ovsyannikova T.V. Gynecological endocrinology. Moscow: MEDpress-inform. 2004; 364 pp. (In Russ.)].
10. Schultz K.A., Harris A.K., Schneider D.T. et al. Ovarian sex cord-stromal tumors. J Oncol Pract. 2016; 12(10): 940-46. doi: 10.1200/JOP.2016.016261.
11. Chen M., Zhou W., Zhang Z. et al. An ovarian Leydig cell tumor of ultrasound negative in a postmenopausal woman with hirsutism and hyperandrogenism: A case report. Medicine [Baltimore]. 2018; 97(10): e0093. doi: 10.1097/MD.00000000000010093.
12. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М. 2006; 632 с. [Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Non-operative gynecology. Moscow. 2006; 632 pp. (In Russ.)]. ISBN: 5-89481-165-1
13. Schultz K.A.P., Harris A.K., Finch M. et al. DICER1-related Sertoli-Leydig cell tumor and gynandroblastoma: Clinical and genetic findings from the International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry. Gynecol Oncol. 2017; 147(3): 521-27. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.09.034.
14. Гинекология: учебник. Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 1000 с. [Gynecology: textbook. Ed. by V.E. Radzinsky, A.M. Fuks. Moscow: GEOTAR-Media. 2014; 1000 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-2758-3.

Поступила/Received: 23.09.2021

Принята в печать/Accepted: 10.10.2021

142



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Инна Викторовна Друк**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 644033, г. Омск, ул. Красный Путь, д. 127/1. Тел.: 8 (913) 964-15-55. E-mail: [drukinn@yandex.ru](mailto:drukinn@yandex.ru). ORCID: 0000-0001-8317-7765

**Елена Геннадьевна Поморгайло**, д.б.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 644099, г. Омск, ул. Партизанская, д. 20. Тел.: 8 (913) 974-16-83. E-mail: [elenapom@bk.ru](mailto:elenapom@bk.ru)

**Кристина Андраниковна Мартиросян**, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. Тел.: 8 (983) 621-09-81. E-mail: [christinamarrrrr@gmail.com](mailto:christinamarrrrr@gmail.com)

**Владимир Юрьевич Петросян**, врач-онколог БУЗОО «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова». Адрес: 644092, г. Омск, ул. Перелета, д. 7. Тел.: 8 (913) 667-11-47. E-mail: [vova94p@icloud.com](mailto:vova94p@icloud.com)

**Наталья Николаевна Трофимова**, врач-эндокринолог БУЗОО «Клинический онкологический диспансер». Адрес: 644013, г. Омск, ул. Завертяева, д. 9, к. 1. Тел.: 8 (908) 797-98-88. E-mail: [powerman170@mail.ru](mailto:powerman170@mail.ru)

## ABOUT THE AUTHORS:

**Inna V. Druk**, MD, associate professor, head of the Department of internal medicine and family medicine of continuous professional education, Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 644033, Omsk, 127/1 Krasny put' Str. Tel.: +7 (913) 964-15-55. E-mail: [drukinn@yandex.ru](mailto:drukinn@yandex.ru). ORCID: 0000-0001-8317-7765

**Elena G. Pomorgailo**, candidate of biological sciences, associate professor, professor of the Department of pathological anatomy, Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 644099, Omsk, 20 Partizanskaya Str. Tel.: +7 (913) 974-16-83. E-mail: [elenapom@bk.ru](mailto:elenapom@bk.ru)

**Kristina A. Martirosyan**, 4th year student of the Faculty of medicine, Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 644099, Omsk, 12 Lenina Str. Tel.: +7 (983) 621-09-81. E-mail: [christinamarrrrr@gmail.com](mailto:christinamarrrrr@gmail.com)

**Vladimir Yu. Petrosyan**, oncologist of City Clinical Hospital No. 1 named after A.N. Kabanov. Address: 644092, Omsk, 7 Pereleta Str. Tel.: +7 (913) 667-11-47. E-mail: [vova94p@icloud.com](mailto:vova94p@icloud.com)


**Natalia N. Trofimova**, endocrinologist of Clinical Oncological Dispensary. Address: 644013, Omsk, 9/1 Zavertyaeva Str. Tel.: +7 (908) 797-98-88. E-mail: [powerman170@mail.ru](mailto:powerman170@mail.ru)





# декскетопрофен Дексалгин®

## Скорая помощь при острой боли<sup>\*,1</sup>



 **Выраженный  
обезболивающий эффект<sup>3</sup>**

 **Быстрое начало  
действия<sup>\*,1,2</sup>**

 **Хорошая  
переносимость<sup>4</sup>**

**Сокращенная информация по применению препаратов Дексалгин® 25** (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), **Дексалгин®** (гранулы для приготовления раствора для приема внутрь), **Дексалгин®** (раствор для внутривенного и внутримышечного введения). **Показания к применению:** Дексалгин® 25 (декскетопрофен): Мышечно-скелетная боль (слабо или умеренно выраженная), альгодисменорея, зубная боль. Дексалгин®, гранулы (декскетопрофен): Симптоматическое лечение болевого синдрома (слабо и умеренно выраженного) различного происхождения, в т.ч., мышечно-скелетная боль, альгодисменорея (болезненные менструации), зубная боль. Дексалгин® 25/ Дексалгин®, гранулы (декскетопрофен) предназначены для симптоматического лечения, уменьшения боли и воспаления на момент применения. Дексалгин®, раствор (декскетопрофен): Симптоматическое лечение острой боли сильной и средней интенсивности (например, при послеоперационной боли, боли в пояснице и почечной колике) при неадекватности пероральной терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к декскетопрофену, другим компонентам препарата и другим НПВП; развитие приступов астмы, бронхоспазма, острого ринита или носовых полипов, появление крапивницы или ангионевротического отека в случаях применения препаратов с аналогичным действием (например, ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других НПВП); фотоаллергические или фототоксические реакции в период лечения кетопрофеном или фибраттами в анамнезе; желудочно-кишечные кровотечения, язвы или перфорации в анамнезе, включая связанные с предшествующим применением НПВП; хроническая диспепсия; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в стадии обострения; желудочно-кишечные кровотечения; другие активные кровотечения (в том числе подозрение на внутричерепное кровоизлияние); воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит); печеночная недостаточность тяжелой степени; прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; хроническая болезнь почек: скорость клубочковой фильтрации  $\leq 59$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; период после проведения аортокоронарного шунтирования; для таблеток и гранул - тяжелая сердечная недостаточность, для инъекционной формы - ХСН в стадии декомпенсации; геморрагический диатез и другие нарушения свертывания крови; тяжелое обезвоживание (в результате рвоты, диареи или недостаточного приема жидкости); возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности); беременность и период грудного вскармливания. **ТОЛЬКО ДЛЯ ГРАНУЛ:** дефицит сахарозы/козмилязы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ТОЛЬКО ДЛЯ РАСТВОРА:** активное заболевание печени; противопоказан для нейроаксиального обезболивания (эпидурального и интратекального введения), т.к. содержит в своем составе этанол. **С осторожностью:** заболевания печени в анамнезе, печеночная порфирия, ХБП, стадия 2 (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), ХСН, артериальная гипертензия, значительное снижение объема циркулирующей крови, непосредственно после обширных хирургических вмешательств, нарушения кроветворения, у пожилых пациентов старше 65 лет (в т.ч. получающих диуретики, ослабленных пациентов и пациентов с низкой массой тела), одновременное применение глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, антиагрегантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ИБС, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение, системная красная волчанка и другие системные заболевания соединительной ткани. **Для раствора:** аллергические реакции в анамнезе, заболевания ЖКТ в анамнезе (такие как: эзофагит, гастрит); одновременное применение диуретиков; наследственное нарушение метаболизма порфирина. **Для раствора и таблеток:** обезвоживание. **Для таблеток и гранул:** бронхиальная астма, наличие инфекции H. pylori, длительное применение НПВП, туберкулез, выраженный остеопороз, алкоголизм, тяжелые соматические заболевания. **Побочные действия:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - тошнота, рвота; для таблеток и гранул - боль в животе, диспепсия, диарея; для раствора - боль в месте инъекции, реакция в месте инъекции, в т.ч. воспаление, гематома, кровотечения.

**Информация для специалистов здравоохранения.** Дексалгин ампулы отпускается по рецепту. Дексалгин гранулы и Дексалгин 25 (таблетки) отпускаются без рецепта. Подробная информация содержится в инструкциях по применению лекарственного препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-171219, Дексалгин® 25 ПН015044/01-090721 и Дексалгин® гранулы ЛП-004326-120220. RU-DEX-12-2021\_V1\_rptit, утв. 09.2021. Срок использования до 01.09.2023.

<sup>\*</sup> Только для препарата Дексалгин® (ампулы)

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин®

ЛСР-002674/08-171219

2. Barbanoj MJ, et al. Clin Pharmacokinetics 2001, 40: 245-262.

3. Hanna MH, et al. Br J Clin Pharmacol 2003; 55(2): 126-133

4. Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»  
123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,  
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б,  
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01;  
<http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**



©С.Л. Бабак, А.В. Будневский, Р.В. Бузунов, 2021

## СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

С.Л. БАБАК<sup>1</sup>, А.В. БУДНЕВСКИЙ<sup>2</sup>, Р.В. БУЗУНОВ<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России<sup>3</sup>ЗФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, г. Москва

**Аннотация.** Обструктивное апноэ сна (ОАС) как гетерогенное хроническое заболевание существенно снижает качество жизни, отягощает течение сопутствующих патологий и увеличивает смертность пациентов от всех причин. Выбор эффективной терапии пациентов с ОАС требует всесторонней оценки терапевтических и малоинвазивных хирургических вмешательств. В то же время мультидисциплинарный подход к лечению ОАС, предусматривающий множество клинических стратегий, плохо изучен с позиции доказательной медицины. Большинство научных публикаций по этой теме не являются рандомизированными контролируемыми исследованиями, что существенно затрудняет оценку их применимости в реальной клинической практике. В настоящей статье авторами представлен краткий обзор современных эффективных и оправданных диагностических и лечебных вмешательств, позволяющих клиницисту сформировать персонализированную стратегию диагностики и терапии коморбидных пациентов с ОАС в соответствии с принципами прецизионной медицины.

**Ключевые слова:** обструктивное апноэ сна, мультидисциплинарный подход, медицина доказательств, малоинвазивная хирургия, прецизионная медицина.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** С.Л. Бабак, А.В. Будневский, Р.В. Бузунов. Современная стратегия диагностики и терапии пациентов с обструктивным апноэ сна.

Терапия. 2021; 8: 144–150.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.144-150>

144

## MODERN STRATEGY OF DIAGNOSIS AND THERAPY OF PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

БАБАК С.Л.<sup>1</sup>, БУДНЕВСКИЙ А.В.<sup>2</sup>, БУЗУНОВ Р.В.<sup>3</sup><sup>1</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia<sup>2</sup>N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia<sup>3</sup>Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

**Abstract.** Obstructive sleep apnea (OSA), as a heterogeneous chronic disease, significantly reduces the quality of life, aggravates the course of comorbidities and increases the mortality of patients from all causes. Choosing an effective therapy for OSA patients will require a comprehensive assessment of therapeutic and minimally invasive surgical interventions. At the same time, the multidisciplinary approach to the treatment of OSA patients involving a variety of clinical strategies, is poorly understood from the standpoint of evidence-based medicine. Most scientific publications on this topic are not randomized controlled trials, which makes it difficult to assess their applicability in real clinical practice. In this article, the authors provide a brief overview of modern effective and justified diagnostic and therapeutic interventions that allow clinician to form a personalized strategy for the diagnosis and treatment of comorbid OSA patients in accordance with the principles of precision medicine.

**Key words:** obstructive sleep apnea, OSA, multidisciplinary approach, evidence-based medicine, minimally invasive surgery, precision medicine.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Babak S.L., Budnevsky A.V., Buzunov R.V. Modern strategy of diagnosis and therapy of patients with obstructive sleep apnea.

Therapy. 2021; 8: 144–150.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.144-150>



## ВВЕДЕНИЕ

Обструктивное апноэ сна (ОАС) — распространенное хроническое заболевание группы расстройств сна, характеризующееся регулярными глоточными коллапсами с фрагментацией сна, снижением насыщения артериальной крови кислородом (десатурации), избыточной дневной сонливостью. ОАС напрямую связано с повышенной смертностью от всех причин [1]. К другим неблагоприятным для здоровья последствиями ОАС у нелеченых пациентов относятся высокие риски сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярные события, диабет и когнитивные нарушения. Более того, ОАС оказывает отрицательное воздействие на качество жизни пациента и многократно повышает риски травм в результате дорожно-транспортных происшествий [2].

Висконсинское когортное исследование сна (WSCS) показало, что 17,4% женщин и 33,9% мужчин в возрасте от 30 до 70 лет имеют легкое ОАС с индексом апноэ-гипопноэ сна (ИАГ) 5–14,9/ч, в то время как у 5,6% женщин и 13,0% мужчин обнаруживается среднетяжелая форма заболевания (ИАГ 15–29,9/ч) [3]. Кроме того, в период с 1990 по 2018 г. распространенность ОАС увеличилась на 30%; в настоящее время оно выявляется у каждого пятого (20%) урбанизированного жителя Европы и Северной Америки, причем 15% лиц уже имеют среднетяжелое течение заболевания [4, 5]. К сожалению, низкая осведомленность населения об ОАС и его последствиях приводит к верификации и лечению болезни лишь в 20% случаев, что способствует сохранению высоких рисков смерти от всех причин, возрастающих пропорционально тяжести ОАС [6]. Именно поэтому эффективная лечебная доктрина, основанная на рациональных методах коррекции ОАС, имеет важное практическое значение [7].

Целью настоящего обзора стал анализ клинически важных стратегий терапии у коморбидных пациентов ОАС и обобщение опыта их применения в реальной клинической практике с позиций современной прецизионной медицины.

## ДИАГНОСТИКА

Наличие у пациента ОАС и его тяжесть принято определять методом полисомнографии (ПСГ) — мультимодальной методики из группы неинвазивной функциональной диагностики, позволяющей регистрировать и анализировать неврологические (электроэнцефалограмма), кардиологические, респираторные сигналы в период сна. При проведении ПСГ респираторные датчики обнаруживают уменьшение/отсутствие воздушного потока, что классифицируется как:

1) «гипопноэ» при частичном уменьшении/снижении воздушного потока на 10 с;

2) «апноэ» при полном прекращении воздушного потока на 10 с;

3) «респираторная активация/ароузаль» при нарушении воздушного потока и повышении сопротивления дыхательных путей ко вдоху.

Главным показателем, отражающим границу патологического «порога» и наличие дыхательных расстройств, принято считать ИАГ — общее количество всех респираторных нарушений к первому часу времени сна. У лиц без расстройств дыхания в период сна ИАГ <5/ч [8]. Американская академия медицины сна (AASM) классифицирует ОАС по степени тяжести в зависимости от уровня ИАГ: легкому ОАС соответствует ИАГ 5–15/ч, среднетяжелому — >15–30/ч, тяжелому — >30/ч [9].

Каково же реальное клиническое значение ИАГ как показателя тяжести ОАС? Сосредотачиваясь исключительно на ИАГ как основном «маркере» патологии, клиницисты упускают возможность стратификации сердечно-сосудистых рисков, особенно у пациентов с тяжелым течением и выраженной коморбидностью [6]. Необходимо помнить, что ИАГ — достаточно грубый и приблизительный показатель, плохо отражающий патофизиологическое разнообразие процессов и фенотипы хронического заболевания. Он не позволяет достоверно прогнозировать неблагоприятные исходы и фатальные осложнения заболевания. Именно поэтому для гармоничной оценки заболевания опытные специалисты, наряду с ИАГ, всегда учитывают другие демографические и прогностические факторы, клинические характеристики пациента, показатели работы сердечно-сосудистой системы и общего газообмена, регистрируемых в период ПСГ [10]. Основное клиническое значение ИАГ сводится к определению «серьезности последствий» патологического респираторного события в той мере, в которой оно коррелирует с частотой (т.е. чем чаще событие, тем более выражены патологические изменения). Однако существуют другие клинически важные и независимые от ИАГ «оси тяжести» заболевания, связанные с глубиной, быстротой и продолжительностью ночной гипоксии, степенью и продолжительностью «мозговых активаций» (ароузальных), выраженностью активации центральной нервной системы (ЦНС), принципиально влияющие на картину заболевания, особенно у коморбидных пациентов. Несмотря на то что на сегодняшний день нет единого мнения об истинной клинической пользе указанных показателей по причине отсутствия масштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), принятие ИАГ 5–15/ч в качестве «линии порога» болезненного состояния, «точки отсчета» заболевания со значимыми клиническими исходами открывает клиницисту возможность раннего терапевтического вмешательства и профилактики кардиоваскулярных осложнений. Это делает ИАГ



крайне полезным диагностическим инструментом [11]. Многие специалисты в области медицины сна следуют нашим рассуждениям относительно пользы/вреда ИАГ и не используют его в качестве линейного показателя тяжести заболевания. Более того, важно не отказываться от ИАГ полностью, а понизить его статус с уровня «золотого стандарта» тяжести ОАС до уровня «прогностической значимости» заболевания, что рационализирует его использование [12].

Несмотря на то что до настоящего времени ПСГ, выполняемая в «лабораториях сна», т.е. с посещением пациентом специальных стационаров (уровень-1), или проводимая на дому (уровень-2), признается «золотым стандартом» исследований сна, для ранней диагностики ОАС возможно предложить более простые и экономичные методы. В этом контексте интерес представляет диагностическое устройство WatchPAT® (WatchPAT® 300, Itamar Medical, Caesarea, Израиль) – портативный амбулаторный аппарат для проведения «компьютерной сомнографии» (рис. 1) [13].

Уникальная особенность WatchPAT® – сочетание возможности регистрации периферического артериального тонуса (PAT) с одновременной пульсоксиметрией и актиграфией для оценки кардиореспираторных событий в период сна. Принцип регистрации патологического респираторного события основан на резком повышении тонуса симпатической нервной системы (СНС) в конце эпизода апноэ/гипопноэ, закономерном изменении артериального тонуса сосудов фаланги пальца с развитием пальцевой вазоконстрикции, достоверно распознаваемое плетизмографическим датчиком. Определяемый PAT-показатель сопоставляется с данными пульсоксиметрии (степенью гипоксемии, частотой сердечных сокращений) и актиграфии (ночная моторика) в патентованном программном продукте (Zzz PAT® version 4.3.62; Itamar Medical). В ходе алгоритма ступенчатого

автоматического анализа можно с высокой точностью и достоверностью определить основные сомнографические (например, стадии сна, латенция ко сну) и кардиореспираторные показатели (например, ИАГ, частота сердечных сокращений, SpO<sub>2</sub>), что позволяет типировать сон и верифицировать сопровождающие сон состояния. Эта методика получила название «компьютерная сомнография». Именно она является точной, воспроизводимой и простой альтернативой ПСГ.

Проведенные многочисленные исследования данной технологии (WatchPAT®) демонстрируют ее высокую сопоставимость с ПСГ по обнаружению респираторных событий, типированию сна, выявлению ночных гипоксемии и нарушений ритма сердца; в настоящее время это позволяет считать ее приоритетной диагностической методикой обнаружения ОАС у амбулаторных пациентов [14]. Учитывая современную эпидемиологическую обстановку (пандемия COVID-19), существенно ограничивающую любые амбулаторные диагностические возможности, создание одноразовых устройств WatchPat® ONE (рис. 2), высылаемых почтовым отправлением в адрес пациента вместе с видеоинструкцией, служит уникальной и зачастую единственной возможностью амбулаторной диагностики ОАС. После диагностической ночи

146

Рис. 1. Внешний вид портативного устройства WatchPAT® 300 [13]



Рис. 2. Внешний вид портативного устройства WatchPAT® ONE с мобильным приложением для отправки полученных данных в «облако» [15]





полученные результаты отправляются пациентом самостоятельно через мобильное приложение в телефоне в «облако», где в дальнейшем анализируются специалистами в области медицины сна с постановкой необходимого диагноза [15].

Важно отметить, что широкое внедрение инновационных технологий телемедицины для диагностики в амбулаторной практике пациентов с ОАС открывает новые возможности для верификации этого заболевания, приводящего к значимым, а зачастую фатальным кардиоваскулярным осложнениям, оказывающего выраженное негативное воздействие на качество жизни пациента [14].

### ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

Общая концепция терапии пациентов с ОАС включает модификацию поведения, снижение массы тела, изменение характера лекарственной терапии, респираторную поддержку положительным давлением (CPAP-терапию), терапию внутриротовыми аппликаторами (MADs-терапия), быстрое расширение верхней челюсти мини-имплантатом (MARME-терапия), а также хирургические процедуры – увулопалатофарингопластику, трахеостомию, челюстно-нижнечелюстное смещение (ММА-терапию), стимуляцию подъязычного нерва.

Поведенческие методы коррекции направлены на устранение факторов, усиливающих тяжесть ОАС. Так, всем пациентам ОАС рекомендуется избегать употребления алкоголя и седативных средств. У ряда больных потеря веса и избегание положения «сон на спине» благоприятно влияет на проходимость дыхательных путей, сводя к минимуму эпизоды апноэ/гипопноэ и храпа. В то же время роль фармакотерапии, как и эффективность многих лекарственных субстанций в терапии пациентов ОАС, остается малоизученной и плохо понимаемой.

### НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Терапией первой линии (или патогенетической терапией) у пациентов ОАС признается CPAP-терапия, надежно стабилизирующая воздухоносный просвет при любой степени тяжести заболевания. Регулярное использование CPAP-терапии эффективно уменьшает симптомы сонливости и улучшает показатели качества сна и жизни (рис. 3) [16].

CPAP-терапия имеет прямые показания к применению у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ОАС; ее эффективность превышает 90%. Однако оценка данных домашнего использования респираторной поддержки в эффективном режиме CPAP >4/ч в ночь показывает приверженность к такой терапии лишь у 64% больных, что зача-

стую обусловлено необходимостью использования лицевых гарнитур. Тем не менее для пациентов с низким комплаенсом в отношении CPAP-терапии необходимо как можно раньше рассмотреть альтернативные варианты лечения [17].

Терапия внутриротовыми аппликаторами (MADs-терапия) хорошо переносится большинством пациентов ОАС. Более того, подавляющее большинство больных с легким течением заболевания предпочитает MADs-терапию хирургическому вмешательству или даже CPAP-терапии; при этом эффективность коррекции заболевания в случае использования этого метода находится в диапазоне 80% (рис. 4) [18].

Однако в нормативных документах AASM именно CPAP-терапия рекомендована как приоритетный метод лечения для таких пациентов, поскольку она обладает гарантированной коррекцией апноэ/гипопноэ [1]. И только в случае некомплаентности или неприемлемости для пациентов CPAP-терапии приоритетной стратегией становится применение индивидуально изготавливаемых внутриротовых аппликаторов, особенно у пациентов с аномалиями черепно-челюстно-лицевой зоны и протрузией нижней челюсти [19].

Быстрое расширение верхней челюсти (RME-терапия) служит эффективным методом терапии апноэ сна как у детей, так и взрослых. Особого вида скелетный расширитель верхней челюсти (MSE) может существенно увеличить размер носовой полости и значительно повысить прохождение потока воз-

Рис. 3. Внешний вид проведения CPAP-терапии в домашних условиях [16]



Рис. 4. Внешний вид внутриротового аппликатора (MAD) и схема механизма его действия [18]





духа через носовые ходы. Однако такие инвазивные хирургические процедуры увеличивают риск заболеваемости и повышают стоимость лечения. В связи с этим у возрастных пациентов с ОАС используют процедуру MARME-терапии, которая в настоящее время является стандартным подходом, уменьшающим риски нежелательных побочных эффектов [20]. В ряде исследований показана ее высокая эффективность среди пациентов молодого возраста с легким течением ОАС. Вместе с тем, чтобы подтвердить эффективность RME-терапии у широкого круга пациентов, необходимы масштабные РКИ, сравнивающие различные подходы малоинвазивной терапии у взрослых пациентов с ОАС [21].

### ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Одним из наиболее распространенных хирургических методов лечения пациентов ОАС длительное время была увулопалатофарингопластика (UPPP-терапия), заключающаяся в удалении миндалин, небного язычка и задней занавески. Описано несколько вариантов проведения UPPP-терапии, способствующих нормализации ИАГ у пациентов с ОАС, однако AASM официально не рекомендует этот метод в качестве вмешательства первой линии у больных со среднетяжелым и тяжелым течением ОАС [22]. В метаанализе Choi J.H. et al. (2016), посвященном оценке предикторов успешности UPPP-терапии, было обнаружено, что гипертрофия миндалин в стадии «Фридман-I» (большие миндалины и нормальное положение мягкого нёба) была предиктором успеха, тогда стадия «Фридман-III» и низкое положение подъязычной кости выступали предиктором хирургической неудачи [23].

Трахеостомия была единственным и основным хирургическим методом лечения пациентов с ОАС с конца 1960-х до начала 1980-х гг., когда прочие методы лечения не давали должного эффекта. Несмотря на то что трахеостомия имеет «идеальное» преимущество, а именно надежно обходит зону обструкции и, следовательно, «вылечивает» пациентов с ОАС, она признается «крайней/вынужденной хирургической процедурой» [24]. Наиболее подходящими кандидатами для трахеостомии считаются больные, у которых другие методы терапии, включая хирургические вмешательства на черепно-челюстно-лицевой зоне, оказались безрезультатными [25].

Согласно данным научной литературы, уровень успешности челюстно-нижнечелюстного смещения MMA-терапии (ортогнатической хирургии) варьирует от 75 до 100%, что делает его наиболее эффективным хирургическим методом коррекции ОАС [26]. Основное действие MMA-терапии связано с увеличением просвета верхних дыхательных путей в переднезаднем и латеральном направлениях с приподниманием подъязычной кости.

Подавляющее большинство стоматологов признают MMA-терапию «золотым стандартом» ортодонтической хирургической помощи пациентам с легкой степенью тяжести ОАС. Однако для подтверждения эффективности MMA-терапии среди больных со среднетяжелым и тяжелым течением ОАС необходимы репрезентативные РКИ, оценивающие отсроченные последствия процедуры и ее сторонние эффекты [27].

В рамках стадийного или поэтапного хирургического протокола при ОАС принято выделять основные зоны обструкции верхних дыхательных путей, а именно мягкое нёбо, боковую стенку глотки, основание языка и гортань. Хирургическое лечение фазы 1 основывается как раз на верификации зоны обструкции в ходе до операционного осмотра/оценки. Поэтому хирургия фазы 1 включает три процедуры: 1) UPPP-терапию при обструкции ротоглотки; 2) продвижение гениоглосса с подъязычной миотомией; 3) устранения обструкции, вызванной корнем языка [28]. Через 6 мес после операции проводится повторная компьютерная сомнография, оценивающая коррекцию ИАГ.

Пациенты, у которых не достигнут планируемый эффект в фазе 1, подвергаются хирургическому лечению фазы 2 – остеотомии с выполнением MMA-терапии [29]. Позднее был предложен одномоментный протокол хирургического вмешательства, предусматривающий расширенную MMA-терапию с воздействием на корень языка. Он показал 95,8% эффективность через 3 и 6 мес у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ОАС. При этом до настоящего времени не существует единого мнения о пользе/вреде разделения протокола хирургического лечения на фазы, поскольку отсутствуют соответствующие репрезентативные РКИ [30].

Добавим, что в 2014 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило использование для лечения пациентов ОАС стимулятора подъязычного нерва (СПЯ-терапии; рис. 5) [31].

Рис. 5. Внешний вид внутриротового аппликатора (MAD) и схема механизма его действия [18]





Целевой группой этой методики были пациенты с ОАС, не переносящие CPAP-терапию, которым хирургическим путем имплантировались устройства для стимуляции верхних дыхательных путей. Такая нейростимуляция для стабилизации верхних дыхательных путей в период сна признается менее инвазивной и более эффективной терапией лишь для отдельных больных. Вероятность успеха СПЯ-терапии наиболее высока у пациентов ОАС, имеющих: 1) низкий индекс массы тела; 2) ИАГ <50/ч; 3) переднезадний паттерн небных коллапсов [32].

## ФЕНОТИПЫ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

Взгляды на патогенез ОАС за последние 20 лет существенно изменились. В настоящее время считается, что существует несколько основных фенотипических маркеров, описывающих патоморфологические и клинические различия в прогрессировании и исходах этого хронического заболевания. Они включают анатомические нарушения (узость глотки и прилежащих тканей), функциональные несоответствия (низкий порог респираторной активации), мышечные дисфункции (снижение тонуса мышц дилаторов), нарушения ЦНС-регуляции (нестабильный вентиляционный контроль) [33]. В ранних стратегиях терапии пациентов с ОАС подчеркивалась жизнесберегающая необходимость респираторной поддержки в виде CPAP-терапии. В настоящее время все чаще ставится вопрос о правильном фенотипировании больного. Это обусловлено возрастающей потребностью рационализиро-

вать многообразие лечебных стратегий в отношении конкретного пациента исходя из его индивидуальных анатомических, метаболических, респираторных особенностей (персонализированная медицина). Фактически такая стратегия ведения пациента с ОАС полностью согласуется с принципами прецизионной (точной) медицины, постулирующей правило выбора подходящего и оптимального лечения на основании точных диагностических и лечебных алгоритмов [34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время наиболее остро стоит вопрос о смене диагностической и лечебной парадигмы у пациентов с ОАС в сторону концепта прецизионной (точной) медицины. Такое изменение потребует большого акцента на ранее обнаружение заболевания, совершенствование мер профилактики, предупреждения болезненного состояния, назначения персонализированных и эффективных методик фармакологических и немедикаментозных вмешательств с предсказуемыми побочными эффектами, сокращения затрат на здравоохранение и уход за пациентом [34]. По нашему мнению, наиболее разумным и оправданным решением станет формирование многопрофильных бригад, состоящих из терапевтов, пульмонологов, кардиологов, функциональных диагностов, стоматологов-ортодонтот, черепно-челюстно-лицевых хирургов, задействованных в диагностике, лечении, профилактике и амбулаторном ведении пациентов с различной степенью тяжести ОАС.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Patil S.P., Ayappa I.A., Caples S.M. et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2019; 15(2): 335-43. doi: 10.5664/jcsm.7640.
2. Jonas D.E., Amick H.R., Feltner C. et al. Screening for obstructive sleep apnea in adults: An evidence review for the U.S. Preventive services task force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2017 Jan. Report No.: 14-05216-EF-1. PMID: 28211654.
3. Peppard P.E., Young T., Barnet J.H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013; 177(9): 1006-14. doi: 10.1093/aje/kws342.
4. Johnson D.A., Guo N., Rueschman M. et al. Prevalence and correlates of obstructive sleep apnea among African Americans: the Jackson Heart Sleep Study. *Sleep.* 2018; 41(10): zsy154. doi: 10.1093/sleep/zsy154.
5. Fietze I., Laharnar N., Obst A. et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - results of SHIP-Trend. *J Sleep Res.* 2019; 28(5): e12770. doi: 10.1111/jsr.12770.
6. Assallum H., Song T.Y., Aronow W.S., Chandy D. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease: a literature review. *Arch Med Sci.* 2019; 17(5): 1200-12. doi: 10.5114/aoms.2019.88558.
7. Chang H.P., Chen Y.F., Du J.K. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung J Med Sci.* 2020; 36(1): 7-12. doi: 10.1002/kjm2.12130.
8. Lo Bue A., Salvaggio A., Insalaco G. Obstructive sleep apnea in developmental age. A narrative review. *Eur J Pediatr.* 2020; 179(3): 357-65. doi: 10.1007/s00431-019-03557-8.
9. Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S. et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017; 13(3): 479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506.
10. Punjabi N.M. COUNTERPOINT: Is the apnea-hypopnea index the best way to quantify the severity of sleep-disordered breathing? No. *Chest.* 2016; 149(1): 16-19. doi: 10.1378/chest.14-2261.
11. Rapoport D.M. POINT: Is the apnea-hypopnea index the best way to quantify the severity of sleep-disordered breathing? Yes. *Chest.* 2016; 149(1): 14-16. doi: 10.1378/chest.15-1319.
12. Camporro F.A., Kevorkof G.V., Alvarez D. Sleep-disordered breathing: looking beyond the apnea/hypopnea index. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2019; 55(7): 396-97. doi: 10.1016/j.arbres.2018.12.003.
13. Yalamanchali S., Farajian V., Hamilton C. et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea by peripheral arterial tonometry: meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 139(12): 1343-50. doi: 10.1001/jamaoto.2013.5338.



14. Kasai T., Takata Y., Yoshihisa A. et al. Comparison of the apnea-hypopnea index determined by a peripheral arterial tonometry-based device with that determined by polysomnography – results from a multicenter study. *Circ Rep.* 2020; 2(11): 674–81. doi: 10.1253/circrep.CR-20-0097.
15. How WatchPAT® ONE is adjusted for success in the COVID 19. Available at: <https://www.itamar-medical.com/articles/how-watchpat-one-is-adjusted-for-success-in-the-covid19-era> [date of access – 01.10.2021].
16. Weaver T.E. Novel Aspects of CPAP treatment and Interventions to Improve CPAP Adherence. *J Clin Med.* 2019; 8(12): 2220. doi: 10.3390/jcm8122220.
17. Avellan-Hietanen H., Maasilta P., Bachour A. Restarting CPAP therapy for sleep apnea after a previous failure. *Respir Care.* 2020; 65(10): 1541–46. doi: 10.4187/respcare.07766.
18. Ng J.H., Yow M. Oral appliances in the management of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Clin.* 2019; 14(1): 109–18. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.10.012.
19. Araie T., Okuno K., Ono Minagi H., Sakai T. Dental and skeletal changes associated with long-term oral appliance use for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018; 41: 161–72. doi: 10.1016/j.smrv.2018.02.006.
20. Cantarella D., Savio G., Grigolato L. et al. A new methodology for the digital planning of micro-implant-supported maxillary skeletal expansion. *Med Devices (Auckl).* 2020; 13: 93–106. doi: 10.2147/MDER.S247751.
21. Tang H., Liu P., Liu X. et al. Skeletal width changes after mini-implant-assisted rapid maxillary expansion (MARME) in young adults. *Angle Orthod.* 2021; 91(3): 301–06. doi: 10.2319/052920-491.1.
22. Aurora R.N., Casey K.R., Kristo D. et al. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep.* 2010; 33(10): 1408–13. doi: 10.1093/sleep/33.10.1408.
23. Choi J.H., Cho S.H., Kim S.N. et al. Predicting outcomes after uvulopalatopharyngoplasty for adult obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 155(6): 904–13. doi: 10.1177/0194599816661481.
24. Guilleminault C., Simmons F.B., Motta J. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy. Long-term follow-up experience. *Arch Intern Med.* 1981; 141(8): 985–88.
25. De Vito A., Woodson B.T., Koka V. et al. OSA upper airways surgery: A targeted approach. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(7): 690. doi: 10.3390/medicina57070690.
26. Jandali D., Barrera J.E. Recent advances in orthognathic surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 28(4): 246–50. doi: 10.1097/MO0.0000000000000638.
27. Hsieh Y.J., Liao Y.F. Effects of maxillomandibular advancement on the upper airway and surrounding structures in patients with obstructive sleep apnoea: A systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 51(8): 834–40. doi: 10.1016/j.bjoms.2012.11.010.
28. Li K.K., Powell N.B., Riley R.W. et al. Overview of phase I surgery for obstructive sleep apnea syndrome. *Ear Nose Throat J.* 1999; 78(11): 836–37, 841–45.
29. Li K.K., Riley R.W., Powell N.B. et al. Overview of phase II surgery for obstructive sleep apnea syndrome. *Ear Nose Throat J.* 1999; 78(11): 851, 854–57.
30. Chen S., Shi S., Xia Y. et al. A prospective study of the surgical outcome of simple uvulopalatopharyngoplasty (UPPP), UPPP combined with genioglossus advancement or tongue base advancement for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients with multilevel obstruction. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2015; 8(2): 136–41. doi: 10.3342/ceo.2015.8.2.136.
31. Certal V.F., Zaghi S., Riaz M. et al. Hypoglossal nerve stimulation in the treatment of obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2015; 125(5): 1254–64. doi: 10.1002/lary.25032.
32. Sarber K.M., Chang K.W., Ishman S.L. et al. Hypoglossal nerve stimulator outcomes for patients outside the U.S. FDA recommendations. *Laryngoscope.* 2020; 130(4): 866–72. doi: 10.1002/lary.28175.
33. Eckert D.J. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea – new pathways for targeted therapy. *Sleep Med Rev.* 2018; 37: 45–59. doi: 10.1016/j.smrv.2016.12.003.
34. Zinchuk A., Yaggi H.K. Phenotypic subtypes of OSA: A challenge and opportunity for precision medicine. *Chest.* 2020; 157(2): 403–20. doi: 10.1016/j.chest.2019.09.002.

Поступила/Received: 14.09.2021  
Принята в печать/Accepted: 02.10.2021

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Сергей Львович Бабак**, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: sergbabak@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6571-1220. Scopus Author ID: 45560913500

**Андрей Валериевич Будневский**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: budnev@list.ru. ORCID: orcid.org/0000-0002-1171-2746.

**Роман Вячеславович Бузунов**, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, заслуженный врач РФ. Адрес: 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко д. 19, стр. 1А. E-mail: 7633331@mail.ru

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Sergey L. Babak**, MD, professor of the Department of phthysiology and pulmonology of the Faculty of general medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 107150, Moscow, 39/2 Losinoostrovskaya Str. E-mail: sergbabak@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6571-1220. Scopus Author ID: 45560913500

**Andrey V. Budnevsky**, MD, professor, head of the Department of faculty therapy, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 394036, Voronezh, 10 Studencheskaya Str. E-mail: budnev@list.ru. ORCID: orcid.org/0000-0002-1171-2746.

**Roman V. Buzunov**, MD, professor of the Department of family medicine with courses in clinical laboratory diagnostics, psychiatry and psychotherapy, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation. Address: 121359, Moscow, 19/1A Marshala Timoshenko Str. E-mail: 7633331@mail.ru



©Н.П. Лямина, 2021

## СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ АНТИИШЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ КОРОНАРНЫМИ СИНДРОМАМИ

Н.П. ЛЯМИНА

ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы



**Аннотация.** Статья посвящена обзору зарубежных и отечественных исследований, в которых изучалась терапия хронических ишемических синдромов и сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с учетом метаболизма кардиомиоцитов. Современный взгляд на патогенез ишемии миокарда с точки зрения концепции внутриклеточно-энергетического метаболизма значительно расширяет терапевтические подходы к решению данной проблемы в клинической практике. С учетом этого применение селективного ингибитора бета-окисления жирных кислот триметазидина в антиишемической терапии хронических коронарных синдромов – важный и обоснованный компонент комплексного лечения. Это подтверждают результаты многочисленных клинических исследований, в которых была установлена эффективность применения триметазидина с целью улучшения внутриклеточного энергетического метаболизма, снижения тяжести и длительности периодов ишемии.

**Ключевые слова:** хронические ишемические синдромы, ишемическая болезнь сердца, метаболизм, триметазидин.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Н.П. Лямина. Современная стратегия антиишемической терапии больных с хроническими коронарными синдромами.

Терапия. 2021; 8: 151–157.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.151-157>

## MODERN STRATEGY OF ANTI-ISCHEMIC THERAPY FOR PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROMES

LYAMINA N.P.

Moscow Center for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department

**Abstract.** The article is devoted to a review of foreign and domestic studies, which studied the therapy of chronic ischemic syndromes and cardiovascular complications in patients with coronary heart disease (CHD), taking into account the metabolism of cardiomyocytes. The modern view of myocardial ischemia pathogenesis from the standpoint of intracellular energy metabolism concept significantly expands the therapeutic approaches to solving this problem in clinical practice. In light of this, the use of trimetazidine [fatty acids beta-oxidation selective inhibitor] in the anti-ischemic therapy of chronic coronary syndromes is an important and justified component of complex treatment. This is confirmed by the results of numerous clinical studies in which the effectiveness of the use of trimetazidine was established in order to improve intracellular energy metabolism, reduce the severity and duration of ischemia periods.

**Key words:** chronic ischemic syndromes, ischemic heart disease, metabolism, trimetazidine.

**The author declares no conflict of interests.**

**For citation:** Lyamina N.P. Modern strategy of anti-ischemic therapy for patients with chronic coronary syndromes.

Therapy. 2021; 8: 151–157.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.151-157>



## ВВЕДЕНИЕ

Европейским обществом кардиологов (ESC) в 2019 г. в рекомендациях по лечению стабильных форм ишемической болезни сердца (ИБС) было введено понятие хронических коронарных синдромов (ХКС) с определением шести клинических сценариев, наиболее часто встречающихся у пациентов со стабильной ИБС, которые, по сути, являются различными эволюционными фазами этого заболевания [1]. В соответствии с ними понятие ИБС включает острые преходящие (нестабильные) и хронические (стабильные) состояния.

Все эти сценарии классифицируются как ХКС, сопровождаются различными клиническими проявлениями ишемии и связаны с различными рисками будущих сердечно-сосудистых событий — смерти или инфаркта миокарда (ИМ). Вероятность развития кардиоваскулярных событий может измениться с течением времени, в частности возрасти вследствие недостаточного контроля факторов риска, неоптимальных изменений в образе жизни и/или неадекватной тактики лечения. В то же время эта вероятность может и уменьшиться при условии применения грамотной вторичной профилактики и успешной тактики лечения, в том числе медикаментозной терапии [1, 2]. В связи с этим вопросы фармакотерапии для больных с ИБС остаются крайне важными.

Основные цели лекарственной терапии очень конкретно определены как в российских, так и международных рекомендациях по лечению стабильных форм ИБС [2]. К ним относятся:

1. устранение симптомов заболевания;
2. профилактика сердечно-сосудистых осложнений.

Оптимальное медикаментозное лечение ИБС подразумевает назначение как минимум одного препарата для устранения стенокардии/ишемии миокарда в сочетании с лекарственными средствами для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

При недостаточной эффективности препаратов первой линии у пациентов со стабильной стенокардией рекомендуется добавить к лечению один из препаратов второй линии (органические нитраты или ивабрадин либо триметазидин, ранолазин или никорандил) в зависимости от уровня артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), переносимости мер профилактики приступов стенокардии и достижения функционального класса (ФК) I [1, 2]. Известно, что триметазидин, благодаря своему механизму действия, обеспечивает антиишемический и кардиопротекторный эффект у пациентов с ХКС без нежелательных побочных эффектов [3–5]. Отсутствие выраженного влияния на ЧСС, уровень АД и ряд сопутствующих заболеваний делают его препа-

ратом выбора для большой категории пациентов, имеющих клинику хронических ишемических синдромов.

## МЕХАНИЗМЫ ИШЕМИИ МИОКАРДА И МЕСТО ТРИМЕТАЗИДИНА В АНТИИШЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Понимание механизмов развития ишемии позволяет врачу определить верную тактику ведения пациента и сделать верный выбор в отношении эффективной терапии у больных с ХКС. При ишемии миокарда развивается динамичный дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его реальным обеспечением; это ведет к гипоксии кардиомиоцитов, сопровождающейся снижением продукции основного энергетического субстрата клетки — молекул АТФ — и активацией оксидативного стресса с усилением перекисного окисления липидов [6–8]. Перечисленные патологические процессы приводят к угнетению функциональной активности клеток миокарда и их непосредственному повреждению, особенно при ХКС. Ишемия миокарда является многофакторным процессом и может иметь как структурный, так и функциональный характер. Кроме того, следует учитывать вклад в повышение риска развития ишемии нарушений метаболизма, системных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, нарушений функции тромбоцитов и коагуляции [9].

Развитие любой степени тяжести ишемии приводит к тому, что внутриклеточный анаэробный гликолиз становится единственным источником образования АТФ, поскольку по мере уменьшения доставки кислорода снижается активность окислительного метаболизма с образованием недоокисленных продуктов свободных жирных кислот (СЖК). Выраженный дисбаланс между потребностью кислорода при окислении СЖК и его доставкой вызывает накопление в митохондриях большого количества недоокисленных активных форм жирных кислот, что еще больше способствует разобщению окислительного фосфорилирования [10].

Установлено, что триметазидин препятствует накоплению длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях кардиомиоцитов за счет их включения в липиды сарколеммы, тем самым увеличивая синтез мембранных фосфолипидов, тормозя истощение запасов гликогена в сердечной мышце и сдерживая накопление свободных радикалов [11]. Конечным итогом этих процессов становится уменьшение внутриклеточного ацидоза, нормализация энергетического метаболизма миокарда и большая устойчивость сердечной мышцы к ишемии (уменьшение проявлений ишемии) благодаря более рациональному использованию кислорода.

Таким образом, триметазидин действует непосредственно на метаболические процессы в мито-



хондриях кардиомиоцитов и позволяет эффективно использовать резервы энергопродукции в условиях дефицита кислорода [12]. Селективно ингибируя бета-окисление жирных кислот, он переключает метаболизм ишемизированного миокарда с высокозатратного окисления этих кислот на более «экономный» путь окисления глюкозы [13]. В настоящее время значимость триметазидина как необходимого компонента коррекции ишемии миокарда стремительно увеличивается: это отражено в клинических рекомендациях по ведению пациентов со стабильной стенокардией, в которых оговорено применение этого препарата в качестве антиангинального средства второго порядка и для усиления антиангинального действия препаратов первой линии [2].

### ТРИМЕТАЗИДИН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМАХ

Триметазидин является первым лекарственным средством из группы миокардиальных цитопротекторов, который в качестве препарата для метаболической терапии при стабильной стенокардии напряжения впервые был рекомендован ESC еще в 1997 г. Впоследствии данная позиция триметазидина в схемах комплексной терапии ИБС была подтверждена клиническими гайдлайнами ESC от 2006, 2013, 2019 гг. [1, 14].

В настоящее время триметазидин рекомендован специалистами разных профессиональных научно-практических медицинских обществ (ESC, Американской ассоциации сердца, Российского общества кардиологов и др.) как эффективное антиангинальное средство для лечения пациентов разного возраста с диагнозом «стабильная стенокардия», что базируется на результатах контролируемых клинических исследований [1, 2, 15, 16]. По результатам Кокрановского метаанализа 22 исследований, триметазидин существенно снижает количество и частоту приступов стенокардии, увеличивая переносимость физической нагрузки; при этом частота нежелательных явлений, связанных с его приемом, сопоставима с группой плацебо. Отечественные исследователи показали эффективность триметазидина в таких крупных исследованиях, как ТРИУМФ, ПРИМА, ПАРАЛЛЕЛЬ, ПЕРСПЕКТИВА. В настоящее время убедительно показана целесообразность назначения этого миокардиального цитопротектора в комплексной терапии больных хроническими формами ИБС, т.е. пациентов с клиникой ХКС.

В экспериментальных и клинических работах установлено, что назначение триметазидина больным ИБС, в том числе перенесшим ИМ, повышает физическую работоспособность, уменьшает выраженность ишемии миокарда, оказывает «антиарит-

мическое» действие, снижая число желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, влияет на содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах, увеличивает биодоступность оксида азота, улучшает обмен мембранных фосфолипидов, уменьшает агрегацию тромбоцитов и т.д. [17–19]. Препарат может подавлять воспаление и развитие фиброза миокарда, угнетая образование свободных радикалов кислорода, которые способны стимулировать рост гладкомышечных клеток, отложение коллагена и увеличение фактора роста соединительной ткани [20]. В последнее время появились факты положительного влияния триметазидина на дисперсию QT – предиктора аритмогенности [21]. В ранних работах Д.М. Аронова с соавт. (2002) было продемонстрировано, что прием этого лекарственного средства может служить частичной альтернативой программам физической реабилитации у пациентов с противопоказаниями к физическим тренировкам [17]. Все это создает предпосылки к исследованию клинической эффективности триметазидина в реабилитации больных с ХКС, что позволит оптимизировать ведение таких пациентов на стационарном и амбулаторно-поликлиническом этапе.

В рамках сравнительного рандомизированного клинического исследования научно обоснована целесообразность включения триметазидина в реабилитационную терапию больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий с первых дней после радиочастотной абляции, в том числе в качестве частичной альтернативы физической реабилитации при невозможности ее проведения по тем или иным причинам. Обнаружено позитивное влияние триметазидина, назначаемого дополнительно к антиаритмической терапии, на физическую работоспособность, сократительную способность сердца, коагуляцию (фибриноген), маркеры фиброза (трансформирующий фактор роста бета-1, альдостерон), качество жизни и психологический статус больного. Доказано, что 6-месячный прием препарата сокращал частоту постабляционных предсердных аритмий и рецидивов фибрилляции предсердий. Согласно исследованиям, наилучший клинический эффект триметазидина в этом случае наблюдается у больных старше 50 лет и с длительным анамнезом фибрилляции предсердий [22].

Назначение триметазидина у больных ИБС II и III ФК (ФК) оказывает антиишемический эффект, повышает показатели физическую работоспособность, предупреждает развитие стенокардии напряжения, постпрандиальной стенокардии и ишемии миокарда [23]. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что лечение триметазидином вызывает снижение частоты приступов стенокардии и потребности в приеме нитроглицерина (на 50–66%), а также повышение толерантности



к физической нагрузке у больных стенокардией напряжения [24, 25]. Данные ряда исследований показали, что прием триметазидина при ишемической кардиомиопатии увеличивает фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), уменьшает полости ЛЖ и повышает толерантность к физической нагрузке [24, 26, 27]. Использование триметазидина у пациентов с ИБС и экстрасистолией приводило к достоверному снижению выраженности нарушений ритма сердца — как желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, так и количества эпизодов тахикардии [28].

Важнейшая проблема в терапии больных с ХКС — выбор не только оптимального лекарственного препарата, но и его дозировки, кратности и длительности приема. На сегодняшний день имеется достаточно длительный опыт применения в широкой клинической практике триметазидина в дозе 35 мг, который рекомендован к приему 2 раза/сут. Лекарственная форма триметазидина в препарате Депренорм ОД (70 мг) характеризуется модифицированным высвобождением активного вещества, равномерно распределенного в объеме гидрофильного матрикса, что обеспечивает замедленное контролируемое его поступление в кровь. Все это позволяет увеличить плато концентрации триметазидина в крови в течение суток и создает условия для поддержания антиангинальной эффективности препарата в течение 24 ч.

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования VASCO-angina позволяют рассматривать суточную дозу триметазидина 70 мг как стандартную терапевтическую при лечении пациентов с ИБС. В этом исследовании оценивалась эффективность двух доз триметазидина (70 и 140 мг/сут) по влиянию на длительность выполнения физической нагрузки и на время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм у пациентов с симптомами стабильной стенокардии напряжения, получающих бета-блокатор [27]. Было обнаружено, что обе дозировки триметазидина статистически значительно увеличивали длительность выполнения физической нагрузки ( $p=0,0044$  и  $p=0,0338$  для 140 и 70 мг/сут препарата соответственно), способствовали уменьшению индуцированной нагрузки ишемии миокарда и улучшению функциональной способности пациентов, продемонстрировав при этом благоприятный профиль безопасности.

Крайне важным для клинической практики стало открытое рандомизированное многоцентровое исследование КАРДИОКАНОН с участием 120 пациентов в возрасте от 40 до 72 лет ( $58,7 \pm 7,7$  года) с ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК длительностью 12 нед [29]. Это одно из первых исследований, в котором сравнивались два варианта комплексной терапии ИБС стабильного течения, направленной на сни-

жение риска сердечно-сосудистых осложнений и включавшей триметазидин либо в виде оригинального препарата (Предуктал® МВ), либо в виде его дженерика (Депренорм® МВ, нынешнее торговое название — Депренорм® ОД). Результаты исследования, показавшие клиническую эквивалентность сравниваемых средств, позволяют рассматривать оригинальный и воспроизведенный триметазидин как препараты с одинаковым клиническим эффектом при вторичной профилактике ИБС и ее осложнений [29].

## ДОЗИРОВКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА КАК ВАЖНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Применявшийся в исследовании КАРДИОКАНОН препарат Депренорм® МВ 70 мг, который в настоящее время производится под торговым наименованием Депренорм® ОД (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия, евразийский патент № 009810), — единственный в России триметазидин с модифицируемым высвобождением (МВ), выпускаемый в дозировке 70 мг [30]. Рандомизированное открытое исследование однократной возрастающей дозы (35, 70, 105 мг) триметазидина МВ (по 6 участников — здоровых добровольцев в каждой группе) оценивало фармакокинетику и безопасность разных доз препарата. Пик концентрации лекарственного средства в крови составил  $79,32 \pm 23,08$ ,  $153,17 \pm 23,08$  и  $199,67 \pm 23,08$  нг/мл для 35, 70 и 105 мг соответственно, время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови  $5,42 \pm 0,49$ ;  $4,51 \pm 1,27$  и  $4,57 \pm 0,96$  ч, период полувыведения  $7,75 \pm 1,62$ ;  $6,40 \pm 1,23$  и  $6,50 \pm 1,18$  ч, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация—время»  $1116,89 \pm 378,35$ ;  $1838,39 \pm 284,50$  и  $2504,84 \pm 348,35$  нг/мл×ч. Были подтверждены хорошая переносимость и безопасность разовой дозы триметазидина 70 мг в форме МВ [31].

Также установлено, что одноразовый прием триметазидина МВ 70 мг перед процедурой чрескожной васкуляризации способствует более редкому возможному повреждению миокарда и характеризуется хорошим профилем переносимости [32].

Триметазидин в основном выводится из организма почками в неизменном виде. Почечный клиренс лекарственного средства коррелирует с клиренсом креатинина, печеночный клиренс снижается с возрастом. Пик концентрации препарата в крови достигается через 5 ч, при этом прием пищи не влияет на его биодоступность. Период полувыведения после приема однократной дозы триметазидина составляет 6,5 ч. Следует отметить, что лицам старшего возраста, а также пациентам с нарушением функции почек не требуется коррекция его дозы. В то же время следует быть осторожным при выраженном снижении функции почек.



Позитивный терапевтический эффект триметазида в суточной дозе 70 мг начинает определяться уже через 1 мес приема препарата [33].

### ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРИМЕТАЗИДИНА

Кроме антиангинального действия триметазидин обладает и рядом плеiotропных свойств: антиатеросклеротическим, противовоспалительным, нефропротективным, нейропротективным, лимитирующим эффекты стресса; это позволяет расширить сферу его применения в клинической практике [34–37]. В исследовании Shehata M. изучалось влияние приема триметазида в дозе 70 мг в течение 72 ч перед проведением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в плановом порядке у пациентов с сахарным диабетом и нарушением функции почек на риск развития контраст-индуцированной нефропатии и повреждения миокарда [38]. В исследование вошли 100 пациентов (68% мужчин) в возрасте  $59 \pm 6$  лет со скоростью клубочковой фильтрации  $48 \pm 16$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>, которые были рандомизированы в группу приема триметазида 70 мг ( $n=50$ ) и группу контроля (без приема триметазида,  $n=50$ ). На фоне лечения уровень креатинина в группе контроля статистически значимо увеличился спустя 3 дня после ЧКВ и снизился к 10-му дню. Контраст-

индуцированное повреждение почек было выявлено у 12% лиц в группе приема триметазида и у 28% – группы контроля ( $p < 0,05$ ). Уровень тропонина I статистически значимо уменьшился в группе триметазида по сравнению с контролем (через 6 ч после ЧКВ:  $8 \pm 0,3$  против  $16 \pm 0,2$  пг/мл; через 12 ч:  $13 \pm 0,9$  против  $24 \pm 0,8$  пг/мл; через 24 ч:  $7 \pm 0,7$  против  $14 \pm 0,3$  пг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ). Авторы исследования сделали вывод, что применение триметазида до проведения ЧКВ у пациентов с сахарным диабетом со сниженной функцией почек легкой и умеренной степени ассоциировано с уменьшением контраст-индуцированного острого повреждения почек и повреждения миокарда. Данный феномен имеет принципиально важное значение, поскольку, помимо прямого цитотоксического действия рентгеноконтрастных препаратов, нельзя исключать вклад в развитие контраст-индуцированной нефропатии и повреждения сердечной мышцы воспаления, оксидативного стресса, гипоксического и ишемического повреждения, спазма пре- и ренальных сосудов [39].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных клинических исследований подтверждают актуальность триметазида в качестве необходимого компонента комбинированной терапии хронических ишемических

## Депренорм® ОД 70 мг

(триметазидин)



Добавьте энергии сердцу!



- Применяется один раз в сутки<sup>1</sup>
- Способствует снижению частоты приступов стенокардии<sup>1,2</sup>
- Позволяет уменьшить потребность в приеме нитроглицерина короткого действия<sup>1,2</sup>
- Способствует увеличению объема выполненной работы при проведении нагрузочного теста на 91% через 6 месяцев приема<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Инструкция к препарату Депренорм® ОД 70 мг, А.А. Савина, М.В. Галина Медицинский совет №19 2016.  
<sup>2</sup> Относится к результатам. После применения необходимо сопоставить с инструкцией по назначению препарата.  
Депренорм® ОД 70 мг. РУ ЛП 002891-040013

Реклама  
Награжден премией «Форсайт  
Здоровья» в номинации  
«Социально-значимый препарат»



Информация для специалистов  
здравоохранения





синдромов с целью улучшения внутриклеточного энергетического метаболизма, снижения тяжести и длительности периодов ишемии. Определяя роль и место триметазидина в терапии пациентов с хроническими формами ИБС, совет экспертов [35] пришел к заключению, что метаболическая миокардиальная цитопroteкция служит неотъемлемым компонентом комплексного лечения пациентов со стабильным течением ИБС независимо от механизма развития ишемии миокарда. Лечение триметазидином в качестве препарата второй линии дополнительно к приему бета-блокаторов или антагонистов

кальция должно проводиться длительно, начиная с ранних этапов развития болезни, в целях улучшения качества жизни. При этом использование лекарственной формы триметазидина с модифицированным высвобождением в дозировке 70 мг (Депренорм® ОД), которая способствует сохранению плато концентрации действующего вещества в крови в течение суток при однократном приеме, значительно повышает приверженность пациентов к лечению по сравнению с 2- и 3-кратным приемом обычной формы этого лекарственного средства [40].

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019; pii: ehz425. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации – 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 11: 4076. [Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020; 11: 4076 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.
3. Wu L., Luan Y., Li Y. et al. Effects of trimetazidine on ventricular remodeling in coronary artery disease patients with left ventricular hypertrophy: the rationale and design of a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20(1): 273. doi: 10.1186/s12872-020-01557-3.
4. Marzilli M., Vinereanu D., Lopuschuk G. et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol.* 2019; 293: 39–44. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.06.
5. Di Pasquale P., Verso Lo P., Bucca V. et al. Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1999; 13(5): 423–28. doi: 10.1023/a:1007804007115.
6. Асташкин Е.И. Коррекция энергетического обмена в миокарде – новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердце и метаболизм.* 2008; 21 :1–3. [Astashkin E.I. Correction of energy metabolism in the myocardium is a new direction in the treatment of cardiovascular diseases. *Serdts e i metabolism = Heart and Metabolism.* 2008; 21 :1–3 (In Russ.).]
7. Михин В.П. Цитопroteкция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. *Архив внутренней медицины.* 2014; 1: 44–49. [Mikhin V.P. Cytoprotection in cardiology: achievements and prospects. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archives of Internal Medicine.* 2014; 1: 44–49 (In Russ.).]
8. Скотников А.С., Гороховская Г.Н., Шилов А.М. с соавт. Профилактическая цитопroteкция при социально значимых заболеваниях. *Терапевтический архив.* 2015; 8: 29–43. [Skotnikov A.S., Gorokhovskaya G.N., Shilov A.M. et al. Preventive cytoprotection in social diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2015; 8: 29–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201587829-43>.
9. Taqueti V.R., Di Carli M.F. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(21): 2625–41. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.
10. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н., Крикунова Д.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопroteкторами. *Российские медицинские вести.* 2008; 2: 36–41. [Vasyuk Yu.A., Kulikov K.G., Kudryakov O.N., Krikunova D.V. Mitochondrial dysfunction in pathogenesis of myocardial infarction: principles of diagnostics and therapy by myocardial cytoprotectors. *Rossiyskiye meditsinskiye vesti = Russian Medical News.* 2008; 2: 36–41 (In Russ.).]
11. Stone P.A., Kazil J. The relationships between serum C-reactive protein level and risk and progression of coronary and carotid atherosclerosis. *Semin Vasc Surg.* 2014; 27(3–4): 138–42. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2015.04.002.
12. Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопroteктора триметазидина (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. *CARDIOSOMATIKA.* 2012; 2: 58–64. [Expert consensus on the expediency of using the myocardial cytoprotector trimetazidine (Preductal MB) in the combination therapy of patients with chronic coronary heart. *CARDIOSOMATIKA = CARDIOSOMATICS.* 2012; 2: 58–64 (In Russ.).]
13. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopuschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3- ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res.* 2000; 86(5): 580–88. doi: 10.1161/01.res.86.5.580.
14. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013; 34(38): 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
15. Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G. et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J.* 2020; 41(37): 3504–20. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
16. Vitale C., Wajngaten M., Sposato B. et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004; 25(20): 1814–21. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.034.
17. Аронов Д.М., Выгодин В.А., Новикова Н.К. с соавт. Сравнительная оценка влияния физических тренировок и триметазидина на динамику ишемии миокарда и показатели физической работоспособности больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2002; 4: 32–40. [Aronov D.M., Vygodin V.A., Novikova N.K. et al. Comparative assessment of the effect of physical training and trimetazidine on the dynamics of myocardial ischemia and indicators of physical performance in patients with ischemic heart disease. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2002; 4: 32–40 (In Russ.).]
18. Grynberg A. [Role of membrane lipids in myocardial cytoprotection]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2000; 93(2): 175–82.
19. Shao S., Shi Z., Tse G. et al. Effects of trimetazidine pretreatment on endothelial dysfunction and myocardial injury in unstable angina patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiol Res Pract.* 2019; 2019: 4230948. doi: 10.1155/2019/4230948.
20. Bertomeu-Gonzalez V., Bouzas-Mosquera A., Kaski J.C. Role of trimetazidine in management of ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006; 98(5A): 19J–24J. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.005.



21. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г. Новые возможности триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты российского многоцентрового рандомизированного исследования «Перспектива» (часть II). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 6: 70–80. [Bubnova M.G., Aronov D.M., Oganov R.G., Rudomanov O.G. New potential of trimetazidine mb for coronary heart disease treatment in the real-world clinical practice: results of the Russian multi-centre randomised study «PERSPECTIVA» (part II). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011; 6: 70–80 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2011-6-70-80>.
22. Махинова М.М. Клиническая эффективность персонализированной программы физических тренировок и селективного ингибитора бета-окисления жирных кислот в реабилитации больных с фибрилляцией предсердий после первичной радиочастотной абляции устьев легочных вен. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2020. [Makhinova M.M. Clinical efficacy of a personalized exercise program and a selective inhibitor of beta-oxidation of fatty acids in the rehabilitation of patients with atrial fibrillation after primary radiofrequency ablation of the orifices of the pulmonary veins. Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences. 2020 (In Russ.)].
23. Бубнова М.Г., Салманова А.С. Триметазидин МВ в повышении физической работоспособности и предупреждении ишемии миокарда у больных коронарной болезнью сердца после пищевой жировой нагрузки. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2010; 5: 277–283. [Bubnova M.G., Salmanova A.S. Trimetazidine MV in improving physical performance and preventing myocardial ischemia in patients with coronary heart disease after a dietary fat load. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuushchikh vrachey = Heart: the journal for medical practitioners*. 2010; 5: 277–283 (In Russ.)].
24. Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 4: CD003614. doi: 10.1002/14651858.CD003614.pub2.
25. Peng S., Zhao M., Wan J. et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014; 177(3): 780–85. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.149.
26. Vitale C., Spoletini I., Malorni W. et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina – the VASCO-angina study. *Int J Cardiol*. 2013; 168(2): 1078–81. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.001.
27. Zhao P., Zhang J., Yin X.G. et al. The effect of trimetazidine on cardiac function in diabetic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Life Sci*. 2013; 92(11): 633–38. doi: 10.1016/j.lfs.2012.03.015.
28. Кечкер М.И., Лебедева Е.Л. Антиаритмический эффект триметазидина у больных ишемической болезнью сердца с экстрасистолией и парасистолией. Вестник аритмологии. 2003; 31: 26–31. [Kechker M.I., Lebedeva E.L. Antiarrhythmic effect of trimetazidine in patients with ischemic heart disease with extrasystole and parasystole. *Vestnik aritmologii = Bulletin of Arrhythmology*. 2003; 31: 26–31 (In Russ.)].
29. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. с соавт. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 2: 179–84 [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., et al. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012; 2: 179–84 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-2-54-55>.
30. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкции к лекарственным препаратам с МНН триметазидин. Доступ: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения – 01.10.2021). [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. Instructions for medicinal products with INN trimetazidine. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (date of access – 01.10.2021) (In Russ.)].
31. Kornicke T., Arora D., Samad A. et al. Single ascending dose study to assess pharmacokinetic linearity, safety, and tolerability of trimetazidine – modified release in healthy human subjects. *Drug Res (Stuttg)*. 2020; 70(10): 472–77. doi: 10.1055/a-1180-4357.
32. Bonello L., Sbragia P., Amabile N. et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2007; 93(6): 703–07. doi: 10.1136/hrt.2006.107524.
33. Галин П.Ю., Губанова Т.Г. Клиническая эффективность триметазидина МВ при микрососудистой стенокардии. Российский кардиологический журнал. 2016; 12: 84–89. [Galina P.Yu., Gubanova T.G. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2016; 12: 84–89 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-84-89>.
34. Ромашченко О.В., Ключкова Г.Н., Муханова Е.И., Гайворонская И.В. Плейотропные эффекты триметазидина. Российский кардиологический журнал. 2013; 4: 83–7 [Romashchenko O.V., Klochkova G.N., Mukhanova E.I., Gaivoronskaia I.V. Pleiotropic effects of trimetazidine. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2013; 4: 83–87. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-4-83-87>.
35. Mahfoudh-Boussaid A., Hadj-Ayed K., Zaouali M.A. et al. Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion. *Ren Fail*. 2014; 36(9): 1436–42. doi: 10.3109/0886022X.2014.949765.
36. Ibrahim T.A., El-Mawardy R.H., El-Serafy A.S., El-Fekky E.M. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy in chronic kidney disease. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017; 18(5): 315–19. doi: 10.1016/j.carrev.2017.02.006.
37. Hassanzadeh G., Hosseini A., Pasbakhsh P. et al. Trimetazidine prevents oxidative changes induced in a rat model of sporadic type of Alzheimer's disease. *Acta Med Iran*. 2015; 53(1): 17–24.
38. Shehata M. Impact of trimetazidine on incidence of myocardial injury and contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014; 114(3): 389–94. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.04.052.
39. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Ковалец П.В. с соавт. Какие факторы ассоциированы с развитием контраст-индуцированной нефропатии у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 6: 908–915 [Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V., Kovalets P.V. et al. What factors are associated with the development of contrast-induced nephropathy in elderly patients with acute coronary syndrome in real clinical practice? *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020; 6: 908–915 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2020-12-02>.
40. Frishman W.H. Importance of medication adherence in cardiovascular disease and the value of once-daily treatment regimens. *Cardiol Rev*. 2007; 15(5): 257–63. doi: 10.1097/CRD.0b013e3180cabbe7.

Поступила/Received: 19.09.2021  
Принята в печать/Accepted: 12.10.2021



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Надежда Павловна Лямина, д.м.н., профессор, зав. отделом медицинской реабилитации ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы. Адрес: 105120, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 53. E-mail: lyana\_n@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6939-3234

#### ABOUT THE AUTHOR:

Nadezhda P. Lyamina, MD, professor, head of the Department of medical rehabilitation, Moscow Center for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department. Address: Moscow, 53 Zemlyanoy val Str. E-mail: lyana\_n@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6939-3234



©В.Н. Шишкова, М.Б. Котова, Л.А. Капустина, К.Э. Имамгаязова, 2021

## ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА КОГНИТИВНЫХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**В.Н. ШИШКОВА, М.Б. КОТОВА, Л.А. КАПУСТИНА, К.Э. ИМАМГАЯЗОВА**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва



**Аннотация.** В статье рассматриваются основные патогенетические механизмы развития когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Обсуждаются перспективы терапевтических стратегий, подробно рассматривается спектр влияния препарата Милдронат применительно к данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, Милдронат.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** В.Н. Шишкова, М.Б. Котова, Л.А. Капустина, К.Э. Имамгаязова. Вопросы патогенеза когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями.

Терапия. 2021; 8: 158–163.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.158-163>

158

## ISSUES OF PATHOGENESIS OF COGNITIVE AND PSYCHOEMOTIONAL DISORDERS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR AND METABOLIC DISEASES

**SHISHKOVA V.N., KOTOVA M.B., KAPUSTINA L.A., IMAMGAYAZOVA K.E.**

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

**Abstract.** The article discusses the main pathogenetic mechanisms of the development of cognitive and psychoemotional disorders in patients with cardiovascular and metabolic diseases. The prospects of therapeutic strategies are discussed, the spectrum of influence of the drug Mildronate in relation to this category of patients is considered in detail.

**Key words:** cognitive disorders, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, Mildronate.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Shishkova V.N., Kotova M.B., Kapustina L.A., Imamgayazova K.E. Issues of pathogenesis of cognitive and psychoemotional disorders in patients with cardiovascular and metabolic diseases.

Therapy. 2020; 8: 158–163.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.158-163>



## ВВЕДЕНИЕ

Проблема улучшения прогноза и снижения смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) тесно ассоциирована с необходимостью подбора длительной или пожизненной терапии, направленной на предотвращение развития возможных осложнений. Распространенность низкой приверженности (нонкомплаенса), т.е. несоблюдения режима больными терапии в таких клинических ситуациях, исключительно высока. Так, при ССЗ она составляет 30–60%, а в случае присоединения цереброваскулярных заболеваний достигает 70–80% [1, 2]. Анализ различных моделей нонкомплаенса показывает его связь в большинстве клинических случаев с развивающимися нарушениями когнитивных функций, когда пациент лишен возможности адекватно воспринимать или использовать получаемую от врача информацию, что может негативно сказываться на прогнозе [1].

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ КАК ВЕДУЩИЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ ФАКТОР РИСКА КОГНИТИВНЫХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Среди всех ССЗ самое серьезное влияние на функционирование центральной нервной системы (ЦНС) оказывает артериальная гипертензия (АГ), которая приводит к нарушению механизмов, участвующих в регуляции мозгового кровообращения [3, 4]. К таковым в первую очередь относятся эндотелий-зависимые механизмы, нейрососудистое взаимодействие и ауторегуляция.

Эндотелий является основным действующим фактором регуляции сосудистого тонуса. Выделяя вазоактивные вещества, в первую очередь такие, как оксид азота и простагландины, эндотелиальные клетки воздействуют на сократительную способность гладкомышечных клеток стенки сосуда и регулируют церебральную перфузию в ответ на нейрохимические, метаболические и механические стимулы. АГ значительно меняет функцию эндотелиальных клеток, что вызывает уменьшение их способности регулировать микрососудистый кровоток и оказывать антитромботическое и антиатерогенное действие. На фоне этого возникает диффузное поражение мелких сосудов, питающих глубокие отделы мозга, и связанное с ним развитие изменений в перивентрикулярном и субкортикальном белом веществе больших полушарий; именно клинические проявления таких изменений рассматриваются в рамках диагноза дисциркуляторной энцефалопатии, или хронической ишемии головного мозга (ХИМ) [5]. Таким образом, дисфункция эндотелия играет решающую роль в снижении перфузии головного мозга и поражении белого вещества, способствуя прогрессированию

атеросклеротического поражения церебральных сосудов, а также влияет на накопление бета-амилоида, что напрямую ассоциировано с повышенной угрозой развития не только сосудистых, но и нейродегенеративных когнитивных нарушений (КН) [4].

Согласно полученным в клинических наблюдениях данным, зависимость развития КН у пациентов с АГ носит U-образный характер, т.е. к когнитивному снижению предрасполагает как повышенный уровень артериального давления (АД), так и излишне низкий [5, 6]. Существенное значение имеют возраст развития АГ и получение различных вариантов антигипертензивной терапии [7]. С когнитивной дисфункцией также патогенетически тесно связаны развивающиеся эмоциональные нарушения, образующие связующее звено между АГ и КН. Так, среди пациентов с АГ среднего возраста тревожные или депрессивные расстройства выявляются в 32% случаев. В российском исследовании КОМПАС было показано, что расстройства депрессивного и тревожно-депрессивного спектра имеют место у 52% больных АГ. При этом выраженное депрессивное состояние наблюдалось у 28% пациентов с АГ [8].

Наряду с прочим АГ остается самым частым компонентом коморбидности, присутствуя почти в 90% случаев всех возможных сочетаний заболеваний в общетерапевтической практике [9]. При многих заболеваниях, сопутствующих АГ, когнитивное снижение наблюдается столь часто или же имеет столь важное клиническое значение, что это диктует необходимость скринингового исследования когнитивных функций и психоэмоционального состояния у большинства пациентов (особенно в возрасте старше 50 лет), имеющих АГ в сочетании с любой из следующих патологий: сахарным диабетом (СД), ишемической болезнью сердца (ИБС), фибрилляцией предсердий (ФП), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), заболеваниями артерий нижних конечностей, инсультом, транзиторной ишемической атакой, черепно-мозговой травмой или COVID-19.

## РОЛЬ ДРУГИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАЗВИТИИ КОГНИТИВНЫХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Вслед за АГ среди всех ССЗ ведущими предпосылками развития КН являются ИБС, ФП и ХСН. Повышение вероятности КН при этих заболеваниях может быть связано не только с сосудистыми повреждениями головного мозга, но и с нейродегенеративными процессами [5, 6]. Например, в клинических наблюдениях за пациентами с ФП было показано, что при равных условиях они хуже выполняют тестирующие задания на оцен-



ку состояния памяти, мышления, зрительно-пространственных функций, чем лица без нарушений сердечного ритма. Наличие диагноза ФП также было связано с более чем двукратным увеличением опасности возникновения деменции, чем в среднем в популяции [6]. Патогенез когнитивного снижения у пациентов с ФП может быть обусловлен постепенным снижением сердечного выброса и уменьшением мозгового кровотока, сочетающимися с повышенным риском тромбоэмболических осложнений; это способствует как появлению ишемических изменений в ткани головного мозга, так и развитию нейродегенерации [1].

ИБС также относится к заболеваниям, которые должны вызывать настороженность в отношении возможного развития КН: согласно данным исследований, деменция у пациентов с ИБС регистрируется в 5 раз чаще, чем в среднем в популяции [10]. Установлено, что патологические изменения нейронов в лобной коре и гипоталамусе, связанные с развитием КН, чаще обнаруживаются у пациентов с ИБС [10]. Помимо этого, известно, что атеросклероз, протекающий с поражением коронарных и церебральных артерий, может быть ассоциирован с носительством полиморфизма гена ApoE4, вовлеченного в том числе и в развитие нейродегенеративных процессов в ЦНС [5, 6].

Отмечено наличие тесной взаимосвязи между ХСН и развитием КН, в том числе после введения поправки на такие значимые факторы риска, как возраст, АГ и цереброваскулярные заболевания. Так, в исследованиях было продемонстрировано, что при проведении скрининга по шкалам, выявляющим когнитивное снижение, у пациентов с ХСН показатели в среднем были на 1 балл ниже, чем у лиц с ССЗ, но без ХСН [5, 6]. Особенно быстро прогрессируют КН у пациентов с фракцией выброса левого желудочка ниже 30%. Вместе с тем у пациентов с ХСН, перенесших успешную трансплантацию, отмечается существенный регресс КН [11]. Ключевая роль в патогенезе КН у пациентов с ХСН принадлежит гипоперфузии головного мозга, сопровождающейся снижением реактивности сосудов и сопутствующими нейрогуморальными нарушениями, а также тромбоэмболическим осложнениям [12].

СД 2-го типа значимо влияет на риск развития КН, начиная с момента развития инсулинорезистентности и метаболического синдрома [13]. Принимая во внимание, что ССЗ встречаются у пациентов с СД 2-го типа чаще, чем в популяции, а дополнительно действующие специфические факторы риска, такие как гипо- и гипергликемия, достаточно сложно контролируются, патогенез КН у пациентов с диабетом достаточно сложен и включает как описанные выше сосудистые механизмы, так и метаболические нарушения, связанные с прогрессией заболевания [14].

В контексте проблемы распространенности КГ следует учитывать современную тенденцию в демографической ситуации большинства стран мира, в том числе в России, а именно увеличение доли граждан пожилого и старческого возраста, которая, например, в нашей стране составляет около 20%. Учитывая, что именно возраст выступает значимым и неизменяемым фактором риска как для многих заболеваний, так и развития когнитивного снижения, можно с большей уверенностью предполагать дальнейший рост числа пациентов с КН [15].

Отметим, что при осмотре пациента с ССЗ и/или СД 2-го типа необходимость в проведении скрининга для выявления когнитивных и эмоциональных нарушений может возникать достаточно часто, особенно при наличии соответствующих жалоб. При этом врач первичного звена должен иметь настороженность в отношении первых, так называемых малых признаков КН, к которым относятся ослабление интереса к окружающему, постоянная рассеянность, быстрая утомляемость, снижение памяти на текущие события, невозможность запомнить новые имена или названия, нарушение ориентировки в малознакомой местности, трудности подбора слов при разговоре, затруднения при счетных операциях, ярко выраженная пассивность, стремление переложить ответственность за основные дела на супруга, дневная сонливость, постоянная раздражительность и появившаяся внезапно плаксивость [16]. В процессе опроса и обследования необходимо уделять повышенное внимание таким симптомам, поскольку пациенты с развивающимися КН при описании своих жалоб предпочитают делать акцент не на забывчивости или рассеянности, а на головной боли, шуме в ушах, головокружении или слабости.

### ВОЗМОЖНОСТИ МИЛДРОНАТА В ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Таким образом, врачу первичного звена следует учитывать многофакторность патогенеза КН на фоне ССЗ и/или СД 2-го типа и выбирать препараты многопланового действия, оказывающие благоприятное действие не только на миокард, сосудистое русло, но и метаболические параметры, а также проявляющие положительный эффект в отношении активации ЦНС и способствующие улучшению когнитивного и психоэмоционального состояния пациента [17]. К препаратам, точно подходящим под данное описание, относится мельдоний (Милдронат, компания «Гриндекс», Латвия), который широко применяется в современной клинической практике врачами-терапевтами, кардиологами и неврологами.



Милдронат принадлежит к классу парциальных блокаторов бета-окисления жирных кислот, будучи до механизма своего действия конкурентным ингибитором гамма-бутиробетаингидроксилазы – фермента, превращающего эндогенный гамма-бутиробетаин в карнитин. Также благодаря воздействию на белок-транспортер OCN2 в тонкой кишке Милдронат уменьшает поступление карнитина из пищевых продуктов. Таким образом, первым из всего фармакологического спектра эффектов Милдроната является уменьшение содержания свободного карнитина в плазме и клетках; вследствие этого происходит снижение карнитин-зависимого бета-окисления жирных кислот, предотвращается токсическое повреждение миокардиоцитов и развитие кардиального стеатоза, сохраняется возможность внутриклеточного транспорта АТФ и активируется аэробный гликолиз. Все это делает Милдронат универсальным и эффективным регулятором субстратного метаболизма миокарда [18–20].

Дополнительные положительные метаболические эффекты Милдроната включают достоверное улучшение состояния углеводного обмена, снижение уровня инсулинорезистентности и повышение активности рецепторов PPAR- $\alpha$  кардиальной и печеночной локализации [21]. Антиатеросклеротическое действие препарата может быть объяснено его способностью уменьшать в плазме уровень триметиламин-N-оксида, который рассматривается как новый нелипидный фактор риска развития основных сердечно-сосудистых событий [22].

Еще одним важным механизмом действия Милдроната является интенсификация образования эндогенного предшественника карнитина – гамма-бутиробетаина, что позволяет организму максимально увеличить производство оксида азота, обладающего мощным антиоксидантным и эндотелиопротекторным эффектом. Благодаря этому происходит улучшение микроциркуляции, уменьшение периферического сосудистого сопротивления и вазоспазма, снижение агрегации тромбоцитов и улучшение эластичности мембран эритроцитов [22]. В клинических исследованиях было установлено, что указанные фармакологические эффекты Милдроната способствуют значительному повышению сократимости миокарда, улучшению переносимости физических нагрузок, снижению функционального класса сердечной недостаточности, урежению частоты приступов стенокардии. Это в конечном счете благоприятно сказывается на качестве жизни пациентов с ССЗ, в том числе с СД 2-го типа [23–30]. Следует добавить, что во всех соответствующих исследованиях отмечался хороший профиль переносимости и безопасности препарата Милдронат.

Эффективность Милдроната в отношении сердечно-сосудистой системы сочетается с его

эффективностью при патологии ЦНС, особенно сосудистого или метаболического характера. Так, хорошо известны активирующие свойства терапии этим препаратом – увеличение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, тонизирующее действие на ЦНС, устранение функциональных нарушений вегетативной нервной системы [31]. На сегодняшний день получены данные об успешном применении Милдроната у пациентов, перенесших инсульт, черепно-мозговую травму или страдающих ХИМ; особенно ярко его положительные лечебные эффекты проявлялись в плане улучшения когнитивных, психоэмоциональных и двигательных функций, что способствовало более полному восстановлению пациентов [31–35]. Во влиянии Милдроната на ЦНС можно выделить несколько основных механизмов. Во-первых, это положительное действие на функциональную способность церебральных сосудов и перфузию мозга, обусловленное в основном реализацией эффектов оксида азота, о которых говорилось выше. Во-вторых, это уменьшение на фоне приема Милдроната интенсивности перекисного окисления липидов и увеличение активности эндогенных антиоксидантов, а также активация синтеза нейротрофических факторов [31, 32]. Дополнительное благоприятное действие Милдроната может быть обусловлено его потенцирующим действием на эффекты инсулина в ЦНС, поскольку инсулин и инсулиноподобные факторы роста играют важную роль в регуляции жизнедеятельности нейронов и когнитивных функций [20, 21, 23]. Таким образом, наряду с его положительными защитными эффектами по отношению к сердечно-сосудистой системе Милдронат оказывает также благоприятное действие на ЦНС. Согласованные данные многочисленных исследований свидетельствуют о целесообразности его применения в составе комплексной терапии когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с ССЗ и/или СД 2-го типа.

Рекомендованный режим использования Милдроната у пациентов с ССЗ в стадии декомпенсации по 500–1000 мг (5–10 мл) внутривенно ежедневно в течение 10 дней; далее возможен переход на пероральный прием препарата по 500 мг 2 раза/сут в течение 4–6 нед. В рамках профилактики Милдронат вводят по 500 мг (5 мл) внутривенно 1 раз/сут в течение 10 дней, затем по 500–1000 мг внутрь в течение 4 нед, но возможно применение и только таблетированной формы по 500 мг дважды в день в течение не менее 6 нед. Рекомендуется проводить до трех курсов терапии Милдронатом в год.





ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gorodeski E.Z., Hashmi A.Z. Integrating assessment of cognitive status in elderly cardiovascular care. *Clin Cardiol.* 2020; 43(2):179–86. doi: 10.1002/clc.23318.
2. Rodriguez F., Maron D.J., Knowles J.W. et al. Association of statin adherence with mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol.* 2019; 4(3): 206–13. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4936.
3. Шишкова В.Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта. *Терапевтический архив.* 2014; 11: 128–34. [Shishkova V.N. Cognitive impairment as a universal clinical syndrome in the practice of a therapist. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2014; 11: 128–34 (In Russ.).]
4. Шишкова В.Н. Значение артериальной гипертензии в развитии поражения головного мозга – от легких когнитивных нарушений к деменции. *Системные гипертензии.* 2014; 1: 45–51. [Shishkova V.N. Place of arterial hypertension in brain lesion development – from minor cognitive disorders to dementia. *Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2014; 1: 45–51 (In Russ.).]
5. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещачин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ. 2009: 256 с. [Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya., Vereshchagin N.V. Vascular diseases of the brain: epidemiology. The basics of prevention. Moscow: MEDpress-inform. 2009: pp. 256 (In Russ.).] ISBN: 5-98322-490-5.
6. Jefferson A., Benjamin E. Cardiovascular disease, cognitive decline and dementia. *Vascular cognitive impairment in clinical practice.* Eds. Wahlung L. Erkinjuntti T., Gauthier S. Cambridge. 2009; pp. 166–77.
7. Остроумова О.Д., Парфенов В.А., Остроумова Т.М. с соавт. Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. *Системные гипертензии.* 2021; 1: 5–12. [Ostroumova O. D., Parfenov V.A., Ostroumova T.M. et al. Expert consensus. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions. *Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2021; 1: 5–12 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.26442/2075082X.2021.1.200575>.
8. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. *Кардиология.* 2005; 8: 37–43. [Oganov R.G., Pogosova G.V., Shalnova S.A., Deev A.D. Depressive disorders in general medical practice in KOMPAS study: outlook of a cardiologist. *Kardiologiya = Cardiology.* 2005; 8: 37–43 (In Russ.).]
9. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрогмазия: фокус на цитопroteкцию. *Consilium Medicum.* 2016; 12: 73–79. [Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. *Consilium Medicum.* 2016; 12: 73–79 (In Russ.).]
10. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2003; 2(2): 89–98. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00305-3.
11. Pullicino P.M., Hart J. Cognitive Impairment in congestive heart failure. *Neurology.* 2001; 57(11): 1945–46. doi: 10.1212/wnl.57.11.1945.
12. Trojano L., Incalzi R.A., Acaforo D. et al. Cognitive impairment: A key feature of congestive heart failure in the elderly. *J Neurol.* 2003; 250(12): 1456–63. doi: 10.1007/s00415-003-0249-3.
13. Шишкова В.Н., Капустина Л.А. Особенности развития когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и метаболическим синдромом. *Врач.* 2018; 9: 3–10. [Shishkova V.N., Kapustina L.A. Features of the development of cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Vrach = The Doctor.* 2018; 9: 3–10 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.29296/25877305-2018-09-01>.
14. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В. с соавт. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. *Сахарный диабет.* 2018; 4: 307–318. [Ostroumova O.D., Surkova E.V., Chikh E.V. et al. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Sakharnyy diabet = Diabetes.* 2018; 4: 307–318 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.14341/DM9660>.
15. Гринин В.М., Шестемирова Э.И. Демографическое старение в России на современном этапе. *Вестник РАМН.* 2015; 3: 348–354. [Grinin V.M., Shestemirova E.I. Demographic ageing in Russia at the present stage. *Vestnik RAMN = RAMS Bulletin.* 2015; 3: 348–354 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.15690/vramn.v70i3.1332>.
16. Шишкова В.Н. На приеме пожилой коморбидный пациент: расставляем акценты. *Consilium Medicum.* 2019; 9: 48–53. [Shishkova V.N. An elderly comorbid patient: prioritizing. *Consilium Medicum.* 2019; 9: 48–53 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.26442/20751753.2019.9.190500>.
17. Шишкова В.Н., Капустина Л.А. Рациональный подход к решению кардиометаболических проблем в терапии коморбидных пациентов. *Врач = The Doctor.* 2018; 11: 3–11. [Shishkova V.N., Kapustina L.A. A rational approach to solving cardiometabolic problems in the therapy of comorbid patients. *Vrach = The Doctor.* 2018; 11: 3–11 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.29296/25877305-2018-11-01>.
18. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R. et al. Pharmacological effects of meldonium: biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacol Res.* 2016; 113(Pt B): 771–80. doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.019.
19. Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Современные возможности терапии метаболической кардиомиопатии и сердечной недостаточности. *Терапия.* 2020; 6: 139–149. [Shishkova V.N., Martynov A.I. Modern opportunities of therapy for metabolic cardiomyopathy and heart failure. *Terapiya = Therapy.* 2020; 6: 139–149 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.6.139-149>
20. Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Клинико-патогенетические особенности кардиомиопатии и сердечной недостаточности при инсулинорезистентности, ожирении и сахарном диабете 2 типа. *Лечебное дело.* 2020; 2: 147–156. [Shishkova V.N., Martynov A.I. Clinical and pathogenetic features of cardiomyopathy and heart failure in patients with insulin resistance, obesity and type 2 diabetes mellitus. *Lechebnoye delo = Medical Business.* 2020; 2: 147–156 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12223>.
21. Liepinsh E., Vilskersts R., Zvejniece L. et al. Protective effects of mildronate in an experimental model of type 2 diabetes in Goto-Kakizaki rats. *Br J Pharmacol.* 2009; 157(8): 1549–56. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00319.x.
22. Dambrova M., Skapare-Makarova E., Konrade I. et al. Meldonium decreases the diet-increased plasma levels of trimethylamine N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53(10): 1095–98. doi: 10.1002/jcph.135.
23. Jaudzems K., Kuka J., Gutsaits A. et al. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* 2009; 24(6): 1269–75.
24. Visokinskas A., Kalvins I., Knasiene J. et al. Use of mildronate in geriatric patients with congestive heart failure. *Journal of the Indian Academy of Geriatrics.* 2005; 1(3): 110–13.
25. Галевич А.С., Галеева З.М., Балеева Л.В. Эффективность и переносимость милдроната при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал.* 2005; 5: 55–59. [Galiavich A.S., Galeeva Z.M., Baleeva Z.V. Mildronate efficacy and tolerance in chronic heart failure patients therapy. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2005; 5: 55–59. (In Russ.).]



26. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Е., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения Милдронатом. *Терапевтический архив*. 1999; 8: 10. [Nedoshivin A.O., Petrova N.N., Kutuzova A.E., Perepetch N.B. Quality of life of patients with chronic heart failure. The effect of treatment with Mildronate. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 1999; 8: 10 (In Russ.).]
27. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. с соавт. Клиническая эффективность и безопасность Милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2000; 6: 69–74. [Karpov R.S., Koshelskaya O.A., Vrublevsky A.V. et al. Clinical efficacy and safety of Mildronate in the treatment of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya = Cardiology*. 2000; 6: 69–74 (In Russ.).]
28. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. с соавт. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 2: 45–51. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. et al. Effects of Mildronate, as a part of combined heart failure therapy, on carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2010; 2: 45–51 (In Russ.).]
29. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long-term clinical trial. *Seminars in Cardiovascular Medicine*. 2010; 16: 8.
30. Максимова М.Ю., Федорова Т.Н., Шарыпова Т.Н. Применение Милдроната в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения. *Фарматека*. 2013; 9: 84–94. [Maksimova M.Yu., Fedorova T.N., Sharypova T.N. The use of Mildronate in the treatment of patients with cerebrovascular accidents. *Farmateka*. 2013; 9: 84–94 (In Russ.).]
31. Shishkova V. An assessment of meldonium therapy effect on ciliary neurotrophic factor level in patients with post stroke aphasia and diabetes mellitus. *European Stroke Journal*. 2017; 28(12): 364–65.
32. Shishkova V., Remennik A., Cheremin R. An assessment of meldonium therapy effect on NR2 peptide level in patients with ischemic stroke. *Journal of Hypertension*. 2019; 37: e278.
33. Shishkova V., Remennik A., Valyaeva V. An assessment of meldonium therapy effect on glucose, lipid parameters, hba1c and NT-proBNP concentration in post stroke patients with diabetes mellitus and prediabetes. *International Journal of Stroke*. 2020; 15(Suppl. 1): 478.
34. Shishkova V., Remennik A., Valyaeva V. Efficacy of short-term therapy with partially inhibits c-butyrobetaine hydroxylase in diabetes mellitus with chronic heart failure and atrial fibrillation patients. *International Journal of Stroke*. 2020; 15(Suppl. 1): 550.
35. Федин А.И., Соловьева Э.Ю., Баранова О.А. Оценка влияния ступенчатой и пероральной терапии препаратом Милдронат на неврологический статус, когнитивные функции и астенический синдром у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью. *Нервные болезни*. 2020; 3: 15–24. [Fedin A.I., Solovieva E.Yu., Baranova O.A. Evaluation of effects of stepwise and oral Mildronate therapy on neurological status, cognitive functions, and asthenic syndrome in patients with cardiovascular comorbidities. *Nervnyye bolezni = Nervous diseases*. 2020; 3: 15–24 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12225>.

Поступила/Received: 18.09.2021

Принята в печать/Accepted: 07.10.2021



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Вероника Николаевна Шишкова**, д.м.н., руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Адрес: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10. E-mail: veronika-1306@mail.ru

**Марина Борисовна Котова**, к.п.н., ведущий научный сотрудник отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Адрес: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10

**Людмила Анатольевна Капустина**, к.м.н., научный сотрудник отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Адрес: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10

**Камилла Эльдаровна Имамгаязова**, младший научный сотрудник отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Адрес: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Veronika N. Shishkova**, MD, head of the Department of prevention of cognitive and psychoemotional disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 101990, Moscow, 10 Petroverigsky Lane. E-mail: veronika-1306@mail.ru

**Marina B. Kotova**, Candidate of Psychological Sciences, leading researcher of the Department of prevention of cognitive and psychoemotional disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 101990, Moscow, 10 Petroverigsky Lane

**Lyudmila A. Kapustina**, PhD, researcher of the Department of prevention of cognitive and psychoemotional disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 101990, Moscow, 10 Petroverigsky Lane

**Kamilla E. Imamgayazova**, junior researcher of the Department of prevention of cognitive and psychoemotional disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 101990, Moscow, 10 Petroverigsky Lane



©Е.А. Катунина, 2021

## ПОЗДНЯЯ ЛИМБИЧЕСКАЯ ТДП-43 ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: НОВАЯ НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ФОРМА ДЕМЕНЦИИ

Е.А. КАТУНИНА<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, г. Москва

**Аннотация.** Увеличение средней продолжительности жизни – одна из причин роста распространенности когнитивных расстройств, прежде всего связанных с нейродегенеративными заболеваниями. Развитие методов структурной и функциональной нейровизуализации, технологий гистохимических исследований позволили выделить новые формы деменции, обусловленные накоплением токсичных белковых продуктов. К числу таких деменций относится поздняя лимбическая ТДП-43 энцефалопатия, диагностические критерии которой были опубликованы в 2019 г. Отличительными ее чертами являются позднее начало (у лиц в возрасте 80 лет и старше), преобладание амнестического синдрома при отсутствии речевых и поведенческих расстройств, а также частое ее сочетание с гиппокампальным склерозом. Предлагаемый обзор посвящен патогенетическим и клиническим особенностям этой новой формы деменции.

**Ключевые слова:** поздняя лимбическая энцефалопатия, ТДП-43 протеинопатия, деменция, мемантин.

**Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Е.А. Катунина. Поздняя лимбическая ТДП-43 энцефалопатия: новая нозологическая форма деменции. *Терапия*. 2021; 8: 164–171.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.164-171>

164

## LIMBIC-PREDOMINANT AGE-RELATED TDP-43 ENCEPHALOPATHY: NEW NOSOLOGICAL FORM OF DEMENTIA

KATUNINA E.A.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow<sup>2</sup>Federal Center for Brain and Neurotechnologies of FMBA of Russia, Moscow

**Abstract.** An increase in life expectancy is one of the reasons for the increase in the prevalence of cognitive disorders, primarily associated with neurodegenerative diseases. The development of methods of structural and functional neuroimaging, technologies of histochemical studies made it possible to identify new forms of dementia caused by the accumulation of toxic protein products. These dementias include limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE), the diagnostic criteria for which were published in 2019. Distinctive features of LATE are late onset (in persons aged 80 years and older), the predominance of amnestic syndrome in the absence of speech and behavioral disorders, as well as a frequent combination with hippocampal sclerosis. This review is devoted to the pathogenetic and clinical features of this new form of dementia.

**Kew words:** limbic-predominant age-related encephalopathy, TDP-43 proteinopathy, dementia, memantine.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Katunina E.A. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy: new nosological form of dementia.

*Therapy*. 2021; 8: 164–171.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.164-171>



## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия проблема когнитивных расстройств привлекает все большее внимание здравоохранения. Прогрессивно увеличивается количество пациентов, появляются новые вопросы о патогенетической терапии различных нозологических форм, сопровождающихся такими расстройствами, о социальной защите больных и многие другие.

Этиология деменции крайне разнообразна: она включает ряд нейродегенеративных заболеваний, прежде всего болезнь Альцгеймера, лобно-височную дегенерацию, болезнь диффузных телец Леви, болезнь Паркинсона, а также сосудистую посттравматическую патологию головного мозга. В 2019 г. рабочей группой была предложена новая нозологическая форма, сопровождающаяся развитием деменции, — *Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy* (преимущественно лимбическая возрастная ТДП-43 энцефалопатия) и опубликованы ее диагностические критерии [1]. Для простоты восприятия этого англоязычного термина далее в статье будет использоваться термин «поздняя лимбическая энцефалопатия» (ПЛЭ).

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ГЕНЕЗ ПОЗДНЕЙ ЛИМБИЧЕСКОЙ ТДП-43 ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Как показали проведенные в последние годы патоморфологические исследования, ПЛЭ является распространенной патологией среди людей пожилого и старческого возраста. При аутопсии у 25% пациентов с когнитивными нарушениями выявлялись морфологические признаки ПЛЭ [1]. ПЛЭ развивается у 20–50% людей старше 80 лет и связана с накоплением патологических форм ДНК-связывающего белка-43 (TDP-43), преимущественно в лимбических отделах головного мозга. TDP-43 представляет собой повсеместно экспрессируемый белок, принадлежащий к семейству ядерных белков hnRNP [2, 3]. Впервые цитоплазматические включения фосфорилированного TDP-43 были обнаружены в 2006 г. у больных с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) и у большинства пациентов с лобно-височной дегенерацией (ЛВД) [4, 5]. Аберрантная агрегация этого белка и накопление его в цитоплазме клеток в виде включений рассматривается как основной морфологический признак ПЛЭ [6]. Кроме того, TDP-43 протеинопатия ассоциируется с болезнью Альцгеймера (БА) и болезнью диффузных телец Леви (БДТЛ) [1]. Растущая популяция людей старше 80 лет во всем мире приведет к тому, что число больных ПЛЭ будет прогрессивно возрастать.

Предложенный рабочей группой термин «преимущественно лимбическая возрастная ТДП-43

энцефалопатия» заменяет несколько ранее использовавшихся обозначений, связанных с протеинопатией TDP-43 и когнитивным снижением: гиппокампальный склероз, возрастной склероз гиппокампа, деменция при склерозе гиппокампа, церебральный возраст-зависимый TDP-43 склероз, TDP-43 патология пожилых [7–11]. Эти термины отражают ведущую роль гиппокампального склероза в развитии спектра когнитивных расстройств при ПЛЭ. Гиппокампальный склероз выявляют у 90% больных с ПЛЭ [1, 9, 12]. В 1994 г. Dickson D.W. et al. впервые опубликовали результаты морфологического исследования мозга 13 пожилых людей (старше 80 лет), страдавших деменцией, похожей по клиническим признакам на болезнь Альцгеймера (БА), у которых наблюдался гиппокампальный склероз, тогда специфичных для БА изменений не было [13].

Позже появились данные и других патоморфологических исследований пациентов с деменцией и склерозом гиппокампа [14–20]. Гиппокампальный склероз при ПЛЭ может быть как односторонним, так и двусторонним, при этом он имеет тенденцию к прогрессированию в рострально-каудальном направлении [21–23]. Несмотря на то что гиппокампальный склероз — очень часто встречающаяся особенность у больных с ПЛЭ, он не является обязательным ее признаком, что отражено в предложенных рабочей группой диагностических критериях 2019 г. [1, 42, 21, 24]. Кроме того, гиппокампальный склероз встречается при целом ряде других заболеваний, в том числе эпилепсии, гипоксии, гипогликемии, некоторых инфекциях и множестве нейродегенеративных заболеваний [25–32]. Наличие выраженного гиппокампального склероза — важный признак дифференциальной диагностики с БА.

В развитии ПЛЭ к настоящему времени установлено влияние полиморфизма как минимум 5 генов: гранулина (GRN) на 17 хромосоме; трансмембранного протеина 106В (TMEM106B) на 7 хромосоме; АТФ-связывающего 9 подсемейства каскад (ABCC9) на 12р хромосоме; подсемейства М-калиевых каналов (KCNMB2) на 3q хромосоме и аполипопротеина Е (APOE) на 19q хромосоме [33–41]. Показано, что варианты генов в GRN и TMEM106B наиболее часто ассоциируются со склерозом гиппокампа и TDP-43 протеинопатией [42–45] и соответственно с риском развития ПЛЭ. Гены GRN и TMEM106B также вовлечены в патогенез ЛВД, что является объединяющим фактором этих двух нейродегенеративных заболеваний [46–48]. Важным недавним открытием, сделанным различными группами исследователей, стал тот факт, что аллель APOE 4, которая является фактором риска развития БА и БДТЛ, также связана с повышенным риском TDP-43 протеинопатии у пожилых людей [41, 49, 50]. Само по себе нали-



чие или отсутствие перечисленных аллелей риска (TMEM106B, GRN и APOE) или их сочетания не позволяет уверенно прогнозировать риск ПЛЭ; для этого должны иметь место и другие факторы, влияющие на фенотип заболевания. Есть исследования, свидетельствующие о роли в развитии ПЛЭ дисфункции гормонов щитовидной железы [6, 51]. В популяционном исследовании было показано, что высокий уровень тиреотропина был связан с уменьшением объема гиппокампа [52].

Как уже отмечалось выше, важнейшим иммуногистохимическим признаком заболевания служит TDP-43 протеинопатия. Белок TDP-43, состоит из 414 аминокислот, кодируется геном TARDBP [53], связывается с РНК и ДНК и выполняет множество функций в регуляции экспрессии генов на уровнях как транскрипции, так и трансляции [2, 3]. Экспрессируемый в большинстве тканей и типов клеток человека TDP-43 преимущественно не фосфорилирован и локализован в основном в ядрах клеток; в цитоплазме при этом находится не более 5–20% белка [54]. При патологических состояниях TDP-43 фосфорилируется, накапливается в ядрах и перемещается в цитоплазму нейронов [4]. Фосфорилированные формы TDP-43 также наблюдаются в дендритах, олигодендроглии, астроцитах. Молекулярный механизм, лежащий в основе распространения TDP-43, все еще не ясен. Возможно, что агрегаты TDP-43 передаются от нейрона к нейрону через экзосомы и/или туннельные нанотрубки или путем трансинаптической передачи (транспорт от пресинаптических к постсинаптическим терминалам). Более того, глиальные клетки (олигодендроциты, астроциты и микроглия) могут поглощать агрегаты TDP-43 посредством фагоцитоза, после чего агрегаты TDP-43 высвобождаются из глиальных клеток и передаются нейронам и/или соседним глиальным клеткам. Распространение TDP-43 глиальными клетками может играть важную роль в прогрессировании нейродегенеративных заболеваний [55]. Накопление фосфорилированного белка сопряжено с нарушением синаптической функции, нейрональной гибелью и нарушением функций, связанных с определенными областями головного мозга [56]. Для ПЛЭ характерен особый паттерн распространения патологического TDP-43. Рабочей группой в 2019 г. были выделены III стадии прогрессирования заболевания: I – амигдала, II – вовлечение гиппокампа, III – переход процесса на среднюю лобную долю [57]. В дополнение к лимбическим структурам протеинопатия TDP-43 при ПЛЭ также была описана в обонятельной луковице, неокортексе, базальных ганглиях и реже в стволе головного мозга [58–61].

Причинно-следственная связь между TDP-43 протеопатией, гиппокампальным склерозом и раз-

витием когнитивных расстройств остается неясной. Power M.C. et al. в 2018 г. выдвинули 3 гипотезы развития патологического процесса:

- 1) TDP-43 протеопатия вызывает и/или ускоряет развитие гиппокампального склероза, который сопровождается развитием амнестического синдрома;
- 2) TDP-43 протеинопатия, независимо от гиппокампального склероза, вызывает развитие деменции;
- 3) развитие деменции определяется наложением TDP-43 протеинопатии на альцгеймеровские изменения [62].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

Главным клиническим проявлением ПЛЭ выступает амнестический синдром, напоминающий БА. При ПЛЭ преимущественно нарушается эпизодическая память. При присоединении гиппокампального склероза добавляются изменения семантической памяти [63]. Важное отличие нейропсихологического профиля при ПЛЭ от БА – сохранность беглости речи (зависящей от коры головного мозга) при наличии глубокого дефицита отложенного запоминания списка слов (зависящего от гиппокампа) [57, 63–65]. Прогрессирование когнитивного дефицита при ПЛЭ происходит более медленно, чем при БА. Вместе с тем TDP-43 протеопатия часто сочетается с альцгеймеровскими изменениями. В этих случаях отмечается быстрое прогрессирование когнитивных расстройств [66, 67].

Связь БА и ПЛЭ не однозначна. Возможно, что TDP-43 протеинопатия снижает порог развития деменции [67, 68]. Включения TDP-43 белка находят в нейронах с нейрофибрилярными клубочками. Предполагают, что TDP-43 способен стимулировать формирование нейрофибрилярных клубочков [12]. С другой стороны, было показано, что отложения бета-амилоида могут ускорять фосфорилирование TDP-43 и его переход в цитоплазму [69]. Распространенность протеинопатии TDP-43, гиппокампального склероза и связанного с ним амнестической деменции увеличиваются с возрастом, в то время как распространенность БА снижается после 90–95 лет [9, 21, 70, 71].

TDP-43 протеинопатия характерна и для ЛВД. Несмотря на то что мутации, ассоциированные с TDP-43 белком, встречаются в небольшом проценте случаев, TDP-43 позитивные цитоплазматические включения наблюдаются в 50% случаев больных с ЛВД [72–74]. От ЛВД ПЛЭ отличается более ограниченным регионом распространения (амигдала, гиппокамп, средняя лобная доля), возрастом дебюта заболевания (ЛВД относятся к наиболее частым вариантам пресенильных деменций,



# АКАТИНОЛ.

Если дальше  
не вяжется.

## Проверено временем

Акатинол — оригинальный препарат для лечения деменции.  
Производится в Германии.

## Доказано исследованиями

Акатинол способствует улучшению состояния пациента при:

- когнитивных нарушениях<sup>1</sup>
- снижении повседневной активности<sup>2</sup>
- поведенческих расстройствах<sup>3</sup>
- проблемах общения<sup>4</sup>



000 «Мерц Фарма»: 123112, Москва,  
Пресненская наб., 10,  
блок С «Башня на набережной».  
Тел.: (495) 653 8 555  
Факс: (495) 653 8 554  
[www.merz.ru](http://www.merz.ru); [www.memini.ru](http://www.memini.ru)



<sup>1</sup> Potkin N, et al. Memantine Treatment of Cognitive Symptoms in Mild to Moderate Alzheimer Disease: Secondary Analysis From a Placebo-controlled Randomized Trial. *Journal of Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2007; 21 (1): 80-84. Спендер Н. и др. Лечение Мемантин когнитивных симптомов при болезни Альцгеймера легкой и средней степени тяжести: вторичный анализ из двойного-слепого рандомизированного исследования. *Журнал о болезни Альцгеймера и связанных с ней расстройствах*. 2007; 21 (1): 80-84. 2. Winblad B, et al. Memantine benefits functional decline in patients with severe Alzheimer's disease. *Journal of Nutrition, Health & Aging* 2010; 14 (3): 770-774. Вейнбад Б. и др. Лечение Мемантин на функциональные способности при болезни Альцгеймера тяжелой и тяжелой степени. *Журнал о болезни Альцгеймера и связанных с ней расстройствах*. 2010; 14 (3): 770-774. 3. Kales T, et al. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropharmacology: Basic and Translational Research* 2017; 13: 1809-1828. Калес Т. и др. Лечение мемантин на поведенческие нарушения у пациентов с болезнью Альцгеймера: метаанализ. *Психофармакологические заболевания и лечение*. 2017; 13: 1809-1828. 4. Sartin J, et al. Memantine and functional communication in Alzheimer's disease: results of a 12-week, international, randomized clinical trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 2012; 28: 105-110. Сартин Дж. и др. Мемантин и функциональная коммуникация при болезни Альцгеймера: итоги 12-недельного международного рандомизированного клинического исследования. *Журнал о болезни Альцгеймера*. 2012; 28: 105-110.

Акатинол Мемантин\*. Регистрационные номера: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести (из инструкции к препарату Акатинол Мемантин 10 мг П N014961/01). Противопоказания: индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Способ применения и дозы: назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели — в дозе 10 мг/сут, в течение 3-й недели — в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели — 20 мг/сут. Побочное действие: часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. Форма выпуска: таблетки 10 мг, № 30, 90. Набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, № 28. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: \*Мерц Фарма ГмбХ и Ко, КГаА, D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.

\* Полная информация о препарате — в инструкции по медицинскому применению. Для специалистов здравоохранения. Реклама.



ПЛЭ развивается в возрасте старше 80 лет), отсутствием речевых и поведенческих расстройств [75]. Для ПЛЭ не характерны и такие нейропсихиатрические симптомы, как апатия, ажитация, депрессия, психозы, что отличает ПЛЭ от БА [76].

В развитии ПЛЭ обсуждается и сосудистый компонент. Недавно был опубликован анализ трех продольных клинико-патологических исследований с включением 749 пациентов с морфологически подтвержденной ПЛЭ. У 54,6% из них отмечалась микрососудистая патология умеренной и тяжелой степени тяжести с локализацией в области базальных ганглиев (47,6%), области кровоснабжения передней мозговой артерии (35,2%) и области задней мозговой артерии (41,5%). У 36,6% были выявлены микроинфаркты [77]. Ранее роль сосудистой патологии в развитии TDP-43 была подтверждена и в других исследованиях [78, 79].

Несмотря на разработанные критерии, прижизненный диагноз ПЛЭ является проблематичным. Фактически диагноз может быть подтвержден при посмертном иммуногистохимическом исследовании, поскольку клиническая картина, данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) не имеют строго специфичных признаков. Другой вариант подтверждения диагноза — проведение ПЭТ с лигандами к амилоидному белку и тау-протеину (в России эти лиганды не сертифицированы). Отсутствие изменений на ПЭТ с этими лигандами и одновременно выявление специфических атрофических изменений на МРТ позволяет предположить ПЛЭ с высокой степенью достоверности.

Разработка прижизненных биомаркеров (в ликворе, ПЭТ-маркеров) этого заболевания остается весьма сложной проблемой. Во-первых, маркеры к TDP-43 белку не специфичны только для ПЛЭ, во-вторых, внутриклеточное расположение включений TDP-43 создает препятствие для его выявления с помощью радионуклеидных лигандов. Эта же проблема — важнейшее препятствие для создания таргетной антибелковой терапии [1, 80].

### ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПОЗДНЕЙ ЛИМБИЧЕСКОЙ ТДП-43 ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

В настоящее время наиболее убедительной доказательной базой в лечении нейродегенеративных, сосудистой и смешанных деменций обладают нейротрансмиттерные препараты: ингибиторы глутаматных NMDA-рецепторов (мемантин) и ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин).

К ценным особенностям мемантина (Акатинола Мемантина) относится большой диапазон применения — от умеренных когнитивных нарушений до тяжелой деменции. Механизм действия Акатинола

Мемантина связан с селективной блокадой NMDA-рецепторов, что уменьшает повреждающее действие глутамата на холинергические нейроны и способствует их большей выживаемости [81]. Кроме того, в эксперименте было показано, что мемантин способен подавлять экспрессию цитокинов [82], ингибировать активность микроглии и уменьшать выраженность нейронального воспаления. Снижение эксайтотоксичности, подавление нейровоспалительных механизмов, стимуляция выработки нейротрофического фактора BDNF [83] обеспечивает многоплановый патогенетический эффект препарата. Кроме того, Акатинол Мемантин способствует оптимизации синаптической передачи в глутаматергических синапсах, что лежит в основе его симптоматического эффекта в отношении когнитивных функций, прежде всего памяти, внимания, речевых функций [81].

Эффективность Акатинола Мемантина доказана в большом количестве рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [84, 85]. В последнем метаанализе, включившем 35 исследований [86], подтверждена высокая эффективность мемантина ( $p < 0,001$ ) при лечении БА. Помимо влияния на когнитивные функции, препарат повышал возможности повседневного функционирования, выполнения простейших навыков, снижал нагрузку на ухаживающих лиц [87, 88]. Следует подчеркнуть доказанную эффективность Акатинола Мемантина в лечении речевых расстройств при БА, а также постинсультной афазии [89, 90]. У пациентов, принимающих этот препарат, реже развиваются поведенческие нарушения (ажитация, агрессия, бредовые расстройства) или снижается их выраженность [91].

Важным преимуществом акатинола по сравнению с ингибиторами ацетилхолинэстеразы является его хорошая переносимость, отсутствие негативных лекарственных взаимодействий. Акатинол Мемантин можно применять у пациентов с нарушениями сердечного ритма, заболеваниями печени и почек [92]. Рекомендованная начальная доза препарата составляет 5 мг/сут с увеличением ее на 5 мг/сут еженедельно до достижения дозировки 20 мг/сут [81]. При прогрессировании заболевания возможно достижение максимальной суточной дозы 30 мг [93]. В целях улучшения приверженности терапии и максимального упрощения приема препарата разработана форма упаковки Акатинола Мемантина, в которую входит набор таблеток с разными дозировками на каждую неделю периода титрования дозы с переходом на последующий прием препарата в дозе 20 мг 1 раз/сут. Отметим, что в рандомизированных контролируемых исследованиях была подтверждена эквивалентность режимов дозирования Акатинола Мемантина 20 мг 1 раз/сут и 10 мг 2 раза/сут [81, 94].





## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nelson P.T., Dennis W., Dickson D.W. et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): Consensus working group report. *Brain*. 2019; 142(6): 1503-1527. doi: 10.1093/brain/awz099.
2. Cohen T.J., Lee V.M., Trojanowski J.Q. TDP-43 functions and pathogenic mechanisms implicated in TDP-43 proteinopathies. *Trends Mol Med*. 2011; 17(11): 659-67. doi: 10.1016/j.molmed.2011.06.004
3. Guo L., Shorter J. Biology and pathobiology of TDP-43 and emergent therapeutic strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017; 7(9): a024554. doi: 10.1101/cshperspect.a024554.
4. Neumann M., Sampathu D.M., Kwong L.K. et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006; 314(5796): 130-33. doi: 10.1126/science.1134108.
5. Cairns N.J., Bigio E.H., Mackenzie I.R. et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol*. 2007; 114(1): 5-22. doi: 10.1007/s00401-007-0237-2.
6. Nelson P.T., Gal Z., Wang W.X. et al. TDP-43 proteinopathy in aging: associations with risk-associated gene variants and with brain parenchymal thyroid hormone levels. *Neurobiol Dis*. 2019; 125: 67-76. doi: 10.1016/j.nbd.2019.01.013.
7. Kuslansky G., Verghese J., Dickson D. et al. Hippocampal sclerosis: cognitive consequences and contribution to dementia. *Neurology*. 2004; 62: A128-29.
8. Lippa C.F., Dickson D.W. Hippocampal sclerosis dementia: expanding the phenotypes of frontotemporal dementias? *Neurology*. 2004; 63(3): 414-15. doi: 10.1212/01.wnl.0000136241.71716.72.
9. Nelson P.T., Smith C.D., Abner E.L. et al. Hippocampal sclerosis of aging, a prevalent and high-morbidity brain disease. *Acta Neuropathol*. 2013; 126(2): 161-77. doi: 10.1007/s00401-013-1154-1.
10. Nelson P.T., Trojanowski J.Q., Abner E.L. et al. «New old pathologies»: AD, PART, and cerebral age-related TDP-43 with sclerosis (CARTS). *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016; 75(6): 482-98. doi: 10.1093/jnen/nlw033
11. Dutra J.R., Cortes E.P., Vonsattel J.P. Update on hippocampal sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015; 15(10): 67. doi: 10.1007/s11910-015-0592-7.
12. Amador-Ortiz C., Lin W.L., Ahmed Z. et al. TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2007; 61(5): 435-45. doi: 10.1002/ana.21154.
13. Dickson D.W., Davies P., Bevona C. et al. Hippocampal sclerosis: A common pathological feature of dementia in very old (> or =80 years of age) humans. *Acta Neuropathol*. 1994; 88(3): 212-21. doi: 10.1007/BF00293396.
14. Crystal H.A., Dickson D., Davies P. et al. The relative frequency of «dementia of unknown etiology» increases with age and is nearly 50% in nonagenarians. *Arch Neurol*. 2000; 57(5): 713-19. doi: 10.1001/archneur.57.5.713.
15. Barker W.W., Luis C.A., Kashuba A. et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002; 16(4): 203-12. doi: 10.1097/00002093-200210000-00001.
16. Leverenz J.B., Agustín C.M., Tsuang D. et al. Clinical and neuropathological characteristics of hippocampal sclerosis: A community-based study. *Arch Neurol*. 2002; 59(7): 1099-106. doi: 10.1001/archneur.59.7.1099.
17. White L., Petrovitch H., Hardman J. et al. Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study participants. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 977: 9-23. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04794.x.
18. Zarow C., Vinters H.V., Ellis W.G. et al. Correlates of hippocampal neuron number in Alzheimer's disease and ischemic vascular dementia. *Ann Neurol*. 2005; 57(6): 896-903. doi: 10.1002/ana.20503.
19. Attems J., Jellinger K.A. Hippocampal sclerosis in Alzheimer disease and other dementias. *Neurology*. 2006; 66(5): 775. doi: 10.1212/01.wnl.0000200959.50898.26.
20. Brayne C., Richardson K., Matthews F.E. et al. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75 s cohort (CC75C) study. *J Alzheimers Dis*. 2009; 18(3): 645-58. doi: 10.3233/JAD-2009-1182.
21. Nelson P.T., Schmitt F.A., Lin Y. et al. Hippocampal sclerosis in advanced age: Clinical and pathological features. *Brain*. 2011; 134(Pt 5): 1506-18. doi: 10.1093/brain/awr053.
22. Zarow C., Weiner M.W., Ellis W.G. et al. Prevalence, laterality, and comorbidity of hippocampal sclerosis in an autopsy sample. *Brain Behav*. 2012; 2(4): 435-42. doi: 10.1002/brb3.66.
23. Kero M., Raunio A., Polvikoski T. et al. Hippocampal sclerosis in the oldest old: a Finnish population-based study. *J Alzheimers Dis*. 2018; 63(1): 263-72. doi: 10.3233/JAD-171068.
24. Lee E.B., Lee V.M., Trojanowski J.Q. et al. TDP-43 immunoreactivity in anoxic, ischemic and neoplastic lesions of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2008; 115(3): 305-11. doi: 10.1007/s00401-007-0331-5.
25. Josephs K.A., Ahmed Z., Katsuse O. et al. Neuropathologic features of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions with progranulin gene (PGRN) mutations. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007; 66(2): 142-51. doi: 10.1097/jnen.0b013e31803020cf.
26. Thom M., Eriksson S., Martinian L. et al. Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: Neuropathological features. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009; 68(8): 928-38. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181b05d67.
27. Yokota O., Davidson Y., Bigio E.H. et al. Phosphorylated TDP-43 pathology and hippocampal sclerosis in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol*. 2010; 120(1): 55-66. doi: 10.1007/s00401-010-0702-1.
28. Maiek-Ahmadi M., Kahlon V., Adler C.H. et al. Prevalence of hippocampal sclerosis in a clinicopathologically characterized cohort. *Clin Exp Med Sci*. 2013; 1(7): 317-27. doi: 10.12988/cems.2013.13026.
29. Murray M.E., Bieniek K.F., Banks G.M. et al. Progressive amnesic dementia, hippocampal sclerosis, and mutation in C9ORF72. *Acta Neuropathol*. 2013; 126(4): 545-54. doi: 10.1007/s00401-013-1161-2.
30. Ling H., Morris H.R., Neal J.W. et al. Mixed pathologies including chronic traumatic encephalopathy account for dementia in retired association football (soccer) players. *Acta Neuropathol*. 2017; 133(3): 337-52. doi: 10.1007/s00401-017-1680-3.
31. Popkirov S., Ismail F.S., Gronheit W. et al. Progressive hippocampal sclerosis after viral encephalitis: potential role of NMDA receptor antibodies. *Seizure*. 2017; 51: 6-8. doi: 10.1016/j.seizure.2017.07.006.
32. Sen A., Dugan P., Perucca P. et al. The phenotype of bilateral hippocampal sclerosis and its management in «real life» clinical settings. *Epilepsia*. 2018; 59(7): 1410-20. doi: 10.1111/epi.14436.
33. Dickson D.W., Baker M., Rademakers R. Common variant in GRN is a genetic risk factor for hippocampal sclerosis in the elderly. *Neurodegener Dis*. 2010; 7(1-3): 170-74. doi: 10.1159/000289231.
34. Pao W.C., Dickson D.W., Crook J.E. et al. Hippocampal sclerosis in the elderly: Genetic and pathologic findings, some mimicking Alzheimer disease clinically. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011; 25(4): 364-68. doi: 10.1097/WAD.0b013e31820f8f50.



35. Beecham G.W., Hamilton K., Naj A.C. et al. Genome-wide association meta-analysis of neuropathologic features of Alzheimer's disease and related dementias. *PLoS Genet.* 2014; 10(9): e1004606. doi: 10.1371/journal.pgen.1004606.
36. Murray M.E., Cannon A., Graff-Radford N.R. et al. Differential clinicopathologic and genetic features of late-onset amnesic dementias. *Acta Neuropathol.* 2014; 128(3): 411–21. doi: 10.1007/s00401-014-1302-2.
37. Nelson P.T., Estus S., Abner E.L. et al. ABCC9 gene polymorphism is associated with hippocampal sclerosis of aging pathology. *Acta Neuropathol.* 2014; 127(6): 825–43. doi: 10.1007/s00401-014-1282-2.
38. Nelson P.T., Wang W.X., Partch A.B. et al. Reassessment of risk genotypes (GRN, TMEM106B, and ABCC9 variants) associated with hippocampal sclerosis of aging pathology. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015; 74(1): 75–84. doi: 10.1097/NEN.000000000000151.
39. Aoki N., Murray M.E., Ogaki K. et al. Hippocampal sclerosis in Lewy body disease is a TDP-43 proteinopathy similar to FTLTDP type A. *Acta Neuropathol.* 2015; 129: 53–64. doi: 10.1007/s00401-014-1358-z.
40. Katsumata Y., Nelson P.T., Ellingson S.R. et al. Gene-based association study of genes linked to hippocampal sclerosis of aging neuropathology: GRN, TMEM106B, ABCC9, and KCNMB2. *Neurobiol Aging.* 2017; 53: 193.e17–193.e25. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.003.
41. Yang H.S., Yu L., White C.C. et al. Evaluation of TDP-43 proteinopathy and hippocampal sclerosis in relation to APOE epsilon4 haplotype status: a community-based cohort study. *Lancet Neurol.* 2018; 17(9): 773–81. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30251-5.
42. Baker M., Mackenzie I.R., Pickering-Brown S.M. et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature.* 2006; 442(7105): 916–19. doi: 10.1038/nature05016.
43. Boeve B.F., Baker M., Dickson D.W. et al. Frontotemporal dementia and parkinsonism associated with the IVS1+1G->A mutation in progranulin: a clinicopathologic study. *Brain.* 2006; 129(Pt 11): 3103–14. doi: 10.1093/brain/awl268.
44. Cruts M., Gijselink I., van der Zee J. et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature.* 2006; 442(7105): 920–24. doi: 10.1038/nature05017.
45. Van Deerlin V.M., Sleiman P.M., Martinez-Lage M. et al. Common variants at 7p21 are associated with frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions. *Nat Genet.* 2010; 42(3): 234–39. doi: 10.1038/ng.536.
46. Nicholson A.M., Rademakers R. What we know about TMEM106B in neurodegeneration. *Acta Neuropathol.* 2016; 132(5): 639–51. doi: 10.1007/s00401-016-1610-9.
47. Klein Z.A., Takahashi H., Ma M. et al. Loss of TMEM106B ameliorates lysosomal and frontotemporal dementia-related phenotypes in progranulin-deficient mice. *Neuron.* 2017; 95(2): 281–96.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2017.06.026.
48. Zhou X., Sun L., Brady O.A. et al. Elevated TMEM106B levels exaggerate lipofuscin accumulation and lysosomal dysfunction in aged mice with progranulin deficiency. *Acta Neuropathol Commun.* 2017; 5(1): 9. doi: 10.1186/s40478-017-0412-1.
49. Robinson J.L., Lee E.B., Xie S.X. et al. Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. *Brain.* 2018; 141(7): 2181–93. doi: 10.1093/brain/awy146.
50. Wennberg A.M., Tosakulwong N., Lesnick T.G. et al. Association of apolipoprotein E epsilon4 with transactive response DNA-binding protein 43. *JAMA Neurol.* 2018; 75(11): 1347–54. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3139.
51. Trieu T., Sajjadi S.A., Kawas C.H. et al. Risk factors of hippocampal sclerosis in the oldest old: the 90+ study. *Neurology.* 2018; 91(19): e1788–98. doi: 10.1212/WNL.0000000000006455.
52. Ittermann T., Wittfeld K., Nauck M. et al. High thyrotropin is associated with reduced hippocampal volume in a population-based study from Germany. *Thyroid.* 2018; 28(11): 1434–42. doi: 10.1089/thy.2017.0561.
53. Ou S.H., Wu F., Harrich D. et al. Cloning and characterization of a novel cellular protein, TDP-43, that binds to human immunodeficiency virus type 1 TAR DNA sequence motifs. *J Virol.* 1995; 69(6): 3584–96. doi: 10.1128/JVI.69.6.3584-3596.1995.
54. Woo J.A., Liu T., Trotter C. et al. Loss of function CHCHD10 mutations in cytoplasmic TDP-43 accumulation and synaptic integrity. *Nat Commun.* 2017; 8: 15558. doi: 10.1038/ncomms15558.
55. Jo M., Lee S., Jeon Y.M. et al. The role of TDP-43 propagation in neurodegenerative diseases: integrating insights from clinical and experimental studies. *Exp Mol Med.* 2020; 52(10): 1652–62. doi: 10.1038/s12276-020-00513-7.
56. Diaper D.C., Adachi Y., Sutcliffe B. et al. Loss and gain of Drosophila TDP-43 impair synaptic efficacy and motor control leading to age-related neurodegeneration by loss-of-function phenotypes. *Hum Mol.* 2013; 22(8): 1539–57. doi: 10.1093/hmg/ddt005.
57. Nag S., Yu L., Boyle P.A. et al. TDP-43 pathology in anterior temporal pole cortex in aging and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2018; 6(1): 33. doi: 10.1186/s40478-018-0531-3.
58. Josephs K.A., Whitwell J.L., Knopman D.S. et al. Abnormal TDP-43 immunoreactivity in AD modifies clinicopathologic and radiologic phenotype. *Neurology.* 2008; 70(19 Pt 2): 1850–57. doi: 10.1212/01.wnl.0000304041.09418.b1.
59. Geser F., Robinson J.L., Malunda J.A. et al. Pathological 43-kDa transactivation response DNA-binding protein in older adults with and without severe mental illness. *Arch Neurol.* 2010; 67(10): 1238–50. doi: 10.1001/archneurol.2010.254.
60. Josephs K.A., Dickson D.W. TDP-43 in the olfactory bulb in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2016; 42(4): 390–93. doi: 10.1111/nan.12309.
61. Nelson P.T., Abner E.L., Patel E. et al. The amygdala as a locus of pathologic misfolding in neurodegenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018; 77(1): 2–20. doi: 10.1093/jnen/nlx099.
62. Power M.C., Mormino E., Soldan A. et al. Combined neuropathological pathways account for age-related risk of dementia. *Ann Neurol.* 2018; 84(1): 10–22. doi: 10.1002/ana.25246.
63. Nag S., Yu L., Capuano A.W. et al. Hippocampal sclerosis and TDP-43 pathology in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2015; 77(6): 942–52. doi: 10.1002/ana.24388.
64. Nag S., Yu L., Wilson R.S. et al. TDP-43 pathology and memory impairment in elders without pathologic diagnoses of AD or FTLTDP. *Neurology.* 2017; 88(7): 653–60. doi: 10.1212/WNL.0000000000003610.
65. Wilson R.S., Yang J., Yu L. et al. Postmortem neurodegenerative markers and trajectories of decline in cognitive systems. *Neurology.* 2019; 92(8): e831–e840. doi: 10.1212/WNL.0000000000006949.
66. Josephs K.A., Murray M.E., Whitwell J.L. et al. Staging TDP-43 pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2014; 127(3): 441–50. doi: 10.1007/s00401-013-1211-9.
67. Josephs K.A., Whitwell J.L., Tosakulwong N. et al. TAR DNA-binding protein 43 and pathological subtype of Alzheimer's disease impact clinical features. *Ann Neurol.* 2015; 78(5): 697–709. doi: 10.1002/ana.24493.
68. Josephs K.A., Whitwell J.L., Weigand S.D. et al. TDP-43 is a key player in the clinical features associated with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2014; 127(6): 811–24. doi: 10.1007/s00401-014-1269-z.
69. Herman A.M., Khandelwal P.J., Stanczyk B.B. et al. B-amyloid triggers ALS-associated TDP-43 pathology in AD models. *Brain Res.* 2011; 1386: 191–99. doi: 10.1016/j.brainres.2011.02.052.



70. Nelson P.T., Head E., Schmitt F.A. et al. Alzheimer's disease is not «brain aging»: Neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol.* 2011; 121(5): 571–87. doi: 10.1007/s00401-011-0826-y.
71. Brenowitz W.D., Monsell S.E., Schmitt F.A. et al. Hippocampal sclerosis of aging is a key Alzheimer's disease mimic: clinical-pathologic correlations and comparisons with both alzheimer's disease and non-tauopathic frontotemporal lobar degeneration. *J Alzheimers Dis.* 2014; 39(3): 691–702. doi: 10.3233/JAD-131880.
72. Hasegawa M., Arai T., Nonaka T. et al. Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2008; 64(1): 60–70. doi: 10.1002/ana.21425.
73. Cairns N.J., Neumann M., Bigio E.H. et al. TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. *Am J Pathol.* 2007; 171(1): 227–40. doi: 10.2353/ajpath.2007.070182.
74. Weihi C.C., Temiz P., Miller S.E. et al. TDP-43 accumulation in inclusion body myopathy muscle suggests a common pathogenic mechanism with frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79(10): 1186–89. doi: 10.1136/jnnp.2007.131334.
75. Robinson J.L., Porta S., Garrett F.G. et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy differs from frontotemporal lobar degeneration. *Brain.* 2020; 143(9): 2844–57. doi: 10.1093/brain/awaa219.
76. Ighodaro E.T., Jicha G.A., Schmitt F.A. et al. Hippocampal sclerosis of aging can be segmental: two cases and review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015; 74(7): 642–52. doi: 10.1097/NEN.0000000000000204.
77. Agrawal S., Yu L., Kapasi A. et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy neuropathologic change and microvascular pathologies in community-dwelling older persons. *Brain Pathol.* 2021; 31(3): e12939. doi: 10.1111/bpa.12939.
78. Katsumata Y., Fardo D.W., Kukull W.A. et al. Dichotomous scoring of TDP-43 proteinopathy from specific brain regions in 27 academic research centers: associations with Alzheimer's disease and cerebrovascular disease pathologies. *Acta Neuropathol Commun.* 2018; 6(1): 142. doi: 10.1186/s40478-018-0641-y.
79. Thammisetty S.S., Pedragosa J., Weng Y.C. et al. Age-related deregulation of TDP-43 after stroke enhances NF-kappaB-mediated inflammation and neuronal damage. *J Neuroinflammation.* 2018; 15(1): 312. doi: 10.1186/s12974-018-1350-y.
80. Budini M., Baralle F.E., Buratti E. Targeting TDP-43 in neurodegenerative diseases. *Expert Opin Ther Targets.* 2014; 18(6): 617–32. doi: 10.1517/14728222.2014.896905.
81. Клинические рекомендации. Когнитивные расстройства у людей пожилого и старческого возраста. Общественная организация «Российское общество психиатров», Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». 2020. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617_1) [дата обращения – 01.10.2021]. [Clinical guidelines. Cognitive disorders in elderly and senile people. Russian Society of Psychiatrists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. 2020. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617_1) [date of access – 01.10.2021] [In Russ.]].
82. Cheng Q., Fang L., Feng D. et al. Memantine ameliorates pulmonary inflammation in a mice model of COPD induced by cigarette smoke combined with LPS. *Biomed Pharmacother.* 2019; 109: 2005–13. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.002.
83. Caumont A.S., Octave J.N., Hermans E. Amantadine and memantine induce the expression of the glial cell line-derived neurotrophic factor in C6 glioma cells. *Neurosci Lett.* 2006; 394(3): 196–201. doi: 10.1016/j.neulet.2005.10.027.
84. Reisberg B., Doody R., Stoffler A. et al.; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348(14): 1333–41. doi: 10.1056/NEJMoa013128.
85. Liang J., Li J., Jia R. et al. Identification of the optimal cognitive drugs among Alzheimer's disease: a Bayesian meta-analytic review. *Clin Interv Aging.* 2018; 13: 2061–73. doi: 10.2147/CIA.S184968.
86. Van Dyck C.H., Schmitt F.A., Olin J.T. Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006; 14(5): 428–37. doi: 10.1097/01.JGP.0000203151.17311.38.
87. Grossberg G.T., Pejović V., Miller M.L. et al. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009; 27(2): 164–72. doi: 10.1159/000200013.
88. Ferris S., Ihl R., Robert P. et al. Treatment effects of Memantine on language in moderate to severe Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement.* 2009; 5(5): 369–74. doi: 10.1016/j.jalz.2009.05.604.
89. Jin B.R., Liu H.Y. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Neural Regen Res.* 2019; 14(5): 805–16. doi: 10.4103/1673-5374.249228.
90. Gauthier S., Loft H., Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008; 23(5): 537–45. doi: 10.1002/gps.1949.
91. Shi X., Lin X., Hu R. et al. Toxicological differences between NMDA receptor antagonists and cholinesterase inhibitors. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2016; 31(5): 405–12. doi: 10.1177/1533317515622283.
92. Bond M., Rogers G., Peters J. et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease [review of Technology Appraisal No. 111]: A systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2012; 16(21): 1–470. doi: 10.3310/hta16210.
93. Jones R.W., Bayer A., Inglis F. et al. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007; 22(3): 258–62. doi: 10.1002/gps.1752.

Получено/Received: 04.10.2021

Принято в печать/Accepted: 21.10.2021



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Елена Анатольевна Катунина**, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель отдела нейродегенеративных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. Адрес: 119415, г. Москва, Островитянова ул., д. 1., стр. 10. E-mail: elkatunina@mail.ru

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Elena A. Katunina**, MD, professor, professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics of the Faculty of medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Department of neurodegenerative diseases, Federal Center for Brain and Neurotechnologies of FMBA of Russia. Адрес: 119415, Moscow, 1/10 Ostrovityanina Str. E-mail: elkatunina@mail.ru



©Ю.В. Фролова, Н.М. Голанова, Д.Г. Листраденкова, Е.П. Амон, Е.Ю. Малинникова, 2021

# РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТРЕКРЕЗАН® У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Ю.В. ФРОЛОВА<sup>1</sup>, Н.М. ГОЛАНОВА<sup>1</sup>, Д.Г. ЛИСТРАДЕНКОВА<sup>1</sup>, Е.П. АМОН<sup>2</sup>, Е.Ю. МАЛИННИКОВА<sup>2</sup><sup>1</sup>ОГБУЗ «Поликлиника № 4», г. Смоленск<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

**Аннотация.** Широкая распространенность респираторных вирусов, их генетическая изменчивость, обуславливающая появление в том числе совершенно новых вирусов, таких как SARS-CoV-2, определяет потребность в расширении спектра препаратов, обладающих как прямым, так и опосредованным противовирусным действием. К таким препаратам можно отнести адаптоген с иммуномодулирующим действием Трекрезан® (ООО «Гротекс», Россия).

**Цель исследования** – изучение эффективности и безопасности препарата Трекрезан® при лечении ОРВИ у взрослых.

**Материал и методы.** Обследовано 130 больных с ОРВИ в возрасте 18–60 лет. В основную группу вошли 100 пациентов, получавших Трекрезан® 200 мг по следующей схеме: первый день – по 1 таблетке 3 раза/сут (600 мг), в следующие 7 дней – по 1 таблетке 1 раз/сут (200 мг). В контрольную группу были включены 30 пациентов, которые получали в случае необходимости симптоматическую терапию. Эффективность препарата Трекрезан® определяли исходя из динамики нормализации температуры тела и других клинических симптомов, улучшения лабораторных показателей, частоты развития осложнений. Безопасность оценивали по наличию или отсутствию нежелательных явлений, а также влиянию препарата на жизненные функции.

**Результаты.** Показано, что применение препарата Трекрезан® приводит к достоверно более быстрому (в среднем на 2,2 дня) исчезновению клинических проявлений ОРВИ за счет сокращения лихорадки, уменьшения выраженности симптомов интоксикационного синдрома, нормализации общеклинических и биохимических показателей крови (СО<sub>2</sub>, уровень лейкоцитов и СРБ) по сравнению с контрольной группой. Осложнения ОРВИ на фоне приема препарата не зафиксированы. Нежелательные явления в группах исследования зарегистрированы не были, что свидетельствует о безопасности использования препарата.

**Заключение.** Трекрезан® доказал свою эффективность и безопасность в проведенном исследовании, что позволяет рекомендовать его для лечения ОРВИ у взрослых.

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, противовирусная терапия, Трекрезан®.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Ю.В. Фролова, Н.М. Голанова, Д.Г. Листраденкова, Е.П. Амон, Е.Ю. Малинникова. Результаты наблюдательного пострегистрационного исследования эффективности и безопасности применения препарата Трекрезан® у взрослых больных острой респираторной вирусной инфекцией.

Терапия. 2021; 8: 172–181.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.172-181>



# RESULTS OF OBSERVATIONAL POST-REGISTRATION STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TREKREZAN® MEDICINE USE IN ADULT PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION

FROLOVA Yu.V.<sup>1</sup>, GOLANOVA N.M.<sup>1</sup>, LISTRADENKOVA D.G.<sup>1</sup>, AMON E.P.<sup>2</sup>, MALINNIKOVA E.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Polyclinic No. 4, Smolensk

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

**Abstract.** The widespread prevalence of respiratory viruses, their genetic variability, which leads to the occurrence of completely new viruses, such as SARS-CoV-2, determines the need to expand the range of drugs with both direct and indirect antiviral influence. Adaptogen with an immunomodulatory effect Trekrezan® (LLC Grotex, Russia) could be referred to such kind of medicines.

**The aim** of the study was to study the efficacy and safety of Trekrezan® in ARVI treatment in adults.

**Material and methods.** 130 patients with ARVI at the age of 18–60 years were examined. The main group included 100 patients who received Trekrezan® 200 mg according to the following scheme: on the first day – 1 tablet 3 times/day (600 mg), in the next 7 days – 1 tablet 1 time/day (200 mg). The control group included 30 patients who received symptomatic therapy, when it was necessary. The efficacy of Trekrezan® was estimated depending on the dynamics of body temperature and other clinical symptoms normalization, improvement of laboratory parameters, and the frequency of complications. Its safety was assessed by the presence or absence of adverse events, as well as the influence of the medicine on vital functions of the organism.

**Results.** It has been shown that the use of Trekrezan® leads to a significantly faster (on average 2,2 days) elimination of the clinical manifestations of acute respiratory viral infections due to a relieve of fever, decrease of the severity of intoxication syndrome symptoms, normalization of general clinical and biochemical blood parameters (ESR, leukocyte count and CRP) comparatively with the control group. Complications of ARVI while taking the medicine were not fixed. Adverse events in the study groups were not registered, which indicates the safety of medicine use.

**Conclusion.** Trekrezan® has proven its effectiveness and safety in the current study, which allows us to recommend it for ARVI treatment in adult patients.

**Key words:** acute respiratory viral infections, antiviral therapy, Trekrezan®.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Frolova Yu.V., Golanova N.M., Listradenkova D.G., Amon E.P., Malinnikova E.Yu. Results of observational post-registration study of the efficacy and safety of Trekrezan® medicine use in adult patients with acute respiratory viral infection.

Therapy. 2021; 8: 172–181.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.172-181>

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на долю острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) разной этиологии приходится 90–95% всех случаев инфекционных заболеваний. ОРВИ могут вызывать более 200 разновидностей вирусов, наиболее распространенными среди которых являются вирусы гриппа, парагриппа, коронавирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, реовирусы и бокавирусы, риновирусы человека, метапневмовирус человека.

В настоящее время коронавирусная инфекция COVID-19 стала самым опасным заболеванием в мире. Уже в течение 18 мес пандемия этой инфек-

ции остается глобальной проблемой. Однако данные об интенсивности циркуляции и доминировании других респираторных вирусов в человеческой популяции со всей очевидностью демонстрируют необходимость повышенного внимания к проблеме профилактики и лечения вызываемых ими заболеваний.

Сегодня мировое сообщество врачей придерживается принципов доказательной медицины, опираясь на результаты завершенных контролируемых рандомизированных исследований. Если исходить из этих принципов, то в отношении противовирусной терапии ОРВИ какой-то единой, общепринятой точки зрения, по сути, нет. На практике используются как препараты прямого противовирусного действия, так и препараты с опосредо-



ванным действием в виде иммуотропных средств, имеющих различную доказательную базу эффективности и безопасности.

В России применяется множество лекарств, нацеленных на активацию различных звеньев иммунной системы: гормоны, цитокины и медиаторы, препараты костного мозга, интерфероны, индукторы выработки интерферона, интерлейкины, моноцито-гранулоцито-макрофагальные колоннестимулирующие факторы, препараты, содержащие нуклеиновые кислоты, иммуноглобулины [1]. Среди отечественных средств этой направленности можно выделить адаптоген с иммуномодулирующим действием Трекрезан® (МНН оксиэтиламония метилфеноксиацетат) [2, 3].

Адаптогены (от лат. *adaptatio* – приспособление), которые уже около 50 лет входят в арсенал врачей России, вызывают особый научный и клинический интерес в ряду препаратов опосредованного противовирусного действия. Они представляют собой группу лекарственных препаратов природного или искусственного происхождения, способных повышать неспецифическую сопротивляемость организма к широкому спектру вредных воздействий физической, химической и биологической природы. Адаптогены обладают специфическим сочетанным иммуностимулирующим и анаболическим действием на состояние ЦНС, органов кроветворения и гормонов. Они вызывают гуморальный ответ посредством сенсибилизации В-лимфоцитов (синтез иммуноглобулинов), а также Т-лимфоцитов (тимус-зависимых клеток), следствием деятельности которых является клеточный ответ [4]. На этом основано применение адаптогенов во время эпидемий, способствующее уменьшению числа заболевших и выраженности клинической картины заболевания, улучшению переносимости организмом неблагоприятных факторов внешней среды (высокой и низкой температуры внешней среды, интоксикации, излучения и т.д.) [5].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что Трекрезан®, как эффективный адаптоген, обладает высокой иммуотропной активностью, стимулируя все виды иммунитета – клеточный, гуморальный, фагоцитоз [3]. В терапевтических дозах этот препарат приводит к восстановлению функции иммунной системы. Благодаря высокой биодоступности, он быстро метаболизируется в печени, выделяясь почками преимущественно в виде глюкуронидов. При этом препарат не кумулирует в организме при длительном применении [6].

Трекрезан хорошо сочетается с антибактериальными, химиотерапевтическими и другими лечебными препаратами. Комбинированное применение Трекрезана® с указанными группами лекарств часто приводит к их аддитивному и даже синергичному эффекту. Учитывая хорошую совместимость Трекрезана® с другими лекарственными средства-

ми, он может быть включен в реабилитационные программы в качестве самостоятельного или/и дополняющего средства, что позволит создать условия для повышения эффективности проводимого лечения и улучшения прогноза [5].

Результаты работы И.А. Кузнецова с соавт. [7], посвященной клиническому изучению действия Трекрезана®, свидетельствуют о его эффективности в экстремальных климатогеографических условиях, при физических и умственных перегрузках, вирусных простудных заболеваниях, тяжелой инфекционной патологии, а также при всех заболеваниях, связанных с понижением иммунитета.

Таким образом, способность Трекрезана® укреплять иммунную систему, повышать устойчивость организма к гипоксии и выносливость при физических и умственных нагрузках, уменьшать действие различных токсинов и других неблагоприятных факторов окружающей среды, а также возможность сочетать его с другими лекарственными средствами позволяет применять этот препарат в современных реалиях для профилактики, лечения и восстановления после перенесенной новой коронавирусной инфекции, ОРВИ и гриппа, для повышения и поддержки работоспособности при астенических состояниях, в особенности при постковидном синдроме, а также для улучшения адаптации организма к новым условиям.

**Целью предлагаемого исследования** стало получение информации о скорости наступления терапевтического эффекта при ОРВИ легкого и средне-тяжелого течения, а также вероятности развития побочных явлений и осложнений ОРВИ в случае применения препарата Трекрезан® (оксиэтиламония метилфеноксиацетат 200 мг).

Задачи исследования включали:

1. Оценку эффективности препарата Трекрезан® при ОРВИ в плане уменьшения общей продолжительности заболевания по сравнению с отсутствием иммуностимулирующей/противовирусной терапии.

2. Определение эффективности препарата Трекрезан® при ОРВИ в отношении уменьшения выраженности и длительности основных симптомов заболевания (лихорадки, астеновегетативного синдрома) опять же в сравнении с отсутствием иммуностимулирующей/противовирусной терапии.

3. Анализ частоты развития осложнений ОРВИ при приеме препарата Трекрезан®.

4. Оценку развития нежелательных явлений при использовании препарата Трекрезан® в терапии ОРВИ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное открытое сравнительное исследование эффективности препарата Трекрезан® для лечения ОРВИ.



### Критерии включения в исследование

1. Амбулаторные пациенты мужского и женского полов в возрасте от 18 до 60 лет включительно.
2. Интервал между появлением первых симптомов заболевания и включением в исследование — не более 36 ч.
3. Установленный диагноз острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей (код по МКБ 10 J00–J06) с другими респираторными проявлениями (J10.1; J11.2) легкого и среднетяжелого течения.
4. Наличие как минимум двух из общих симптомов ОРВИ в сочетании с другими респираторными проявлениями (ринорея, заложенность носа, боль в горле, кашель, чихание, головная боль, боль в горле), а также астеновегетативного синдрома.
5. Степень тяжести заболевания определялась исходя из выраженности астеновегетативного синдрома с респираторными проявлениями. Температура тела (аксиллярная) — от 37,5 до 39 °С включительно.

### Критерии невключения

1. Наличие в анамнезе повышенной чувствительности к препарату Трекрезан® либо к любым другим компонентам исследуемого препарата или плацебо.
2. Прием препарата Трекрезан® в течение последних 4 нед до рандомизации.
3. Беременность или лактация.
4. Выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин) или печеночная недостаточность (общий билирубин >3 ВГН) по данным анамнеза.
5. Прием иммуномодулирующих/противовирусных препаратов в течение 14 дней до скрининга.
6. Участие в других клинических исследованиях лекарственных препаратов и/или медицинских изделий менее чем за 30 дней до визита скрининга и/или 5 периодов полувыведения препарата.
7. Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот вне зависимости от клинических проявлений или/и наличие антител IgG и IgM по данным иммуноферментного анализа.
8. Любое другое состояние, препятствующее (по обоснованному мнению врача-исследователя) участию пациента в исследовании.

### Дизайн исследования

Исследование — проспективное открытое сравнительное. Пациенты с ОРВИ, находившиеся на амбулаторном лечении, после подписания формы информированного согласия на участие в исследовании методом случайной выборки разделены на две группы: в основную группу вошли 100 пациентов, применявшие препарат Трекрезан®, в контрольную — 30 пациентов, не получавших рекомен-

даций лечения иными противовирусными/иммуномодулирующими средствами. Достоверных различий по половозрастным показателям и тяжести течения заболевания между основной и контрольной группами больных не было.

Пациенты из первой (основной) группы получали Трекрезан® (ООО «Гротекс», Россия) в таблетках 200 мг по следующей схеме: в первый день — по 1 таблетке 3 раза/сут (600 мг), в последующие 7 дней — по 1 таблетке 1 раз/сут (200 мг). Общее количество таблеток на курс равнялось 10 (суммарная доза 2000 мг), длительность курса составляла 8 дней. При необходимости назначалась симптоматическая терапия (местные сосудосуживающие препараты, муколитики, НПВП).

Пациенты из второй (контрольной) группы получали по необходимости симптоматическую терапию (местные сосудосуживающие препараты, муколитики, НПВП).

В первый день исследования, до назначения терапии, выполнялся забор биологического образца (мазок из рото- и носоглотки) для определения возбудителя COVID-19 методом ПЦР. Исследуемая терапия могла быть назначена пациентам до получения результатов этого анализа.

Оценка результатов эффективности терапии в основной и контрольной группах проводилась в 3 этапа: исходно (до лечения), на 3–5 день терапии и после лечения (при выписке пациента на 8–14 день после начала лечения) в соответствии с общепринятыми клиническими, лабораторными (клинический и биохимический анализы крови) и инструментальными методами.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 12.5. Показатели выборочных распределений были представлены как среднее значение ( $m$ ) ± стандартное отклонение (SD). Уровень статистической значимости был принят за  $p < 0,05$ . Для оценки межгруппового различия использовался U-критерий Манна–Уитни. Значимость различия показателей до и после лечения оценивалась через критерий Уилкоксона для связанных выборок. Взаимосвязь числовых показателей определялась коэффициентом корреляции Спирмена. Для оценки связи нечисловых данных применялся критерий Хи квадрат Пирсона или точный критерий Фишера.

Динамика представлена как процент отношения результирующего значения показателя к исходному или как разность результирующего и исходного значения показателей.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования установлено, что в группе пациентов, получавших



Трекрезан®, продолжительность симптомов ОРВИ была на 2,2 дня меньше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Длительность лихорадочного периода (аксиллярная температура тела  $\geq 37,0$  °C) была статистически меньше в основной группе, чем в контрольной ( $p=0,03$ ). На 3-й день заболевания температура тела нормализовалась у 39,2% заболевших, принимавших Трекрезан®, тогда как среди пациентов контрольной группы, получавших только симптоматическую/базисную терапию, этот показатель составил 10,4% (рис. 1). Также в контрольной группе статистически значимо ( $p=0,001$ ) выше была доля пациентов с температурой тела более 37,0 °C на 3–5 дни болезни (рис. 2).

Длительность основных симптомов ОРВИ рассчитывалась в днях от начала обращения пациентов в поликлинику за медицинской помощью, что соответствовало 2–3 дню заболевания.

Выраженность основных симптомов ОРВИ оценивалась субъективно по балльной системе от 0 до 5 (0 – нет симптомов, 5 – сильно выражены). Это позволило расчетным путем получить групповые характеристики.

Длительность основных симптомов заболевания в основной группе составила 3–5 дней от начала лечения Трекрезаном®. Астеновегетативный синдром (головная боль, общая слабость, утомляемость) встречался у 96,7% участников исследования и оценивался ими в 4–5 балла в обеих группах. К 4 дню исследования в основной группе эти симптомы сохранялись у 38,46% пациентов и оценивались ими в 1–2 балла. В контрольной группе у 70% больных оставались жалобы на постоянную утомляемость, слабость и головную боль с субъективной оценкой в 3–4 балла, при этом они сохранялись до 6–7 дней (рис. 3). Полученные данные

Рис. 1. Сравнительная характеристика длительности лихорадки в период лечения ОРВИ в основной (получавшей Трекрезан®) и контрольной группах

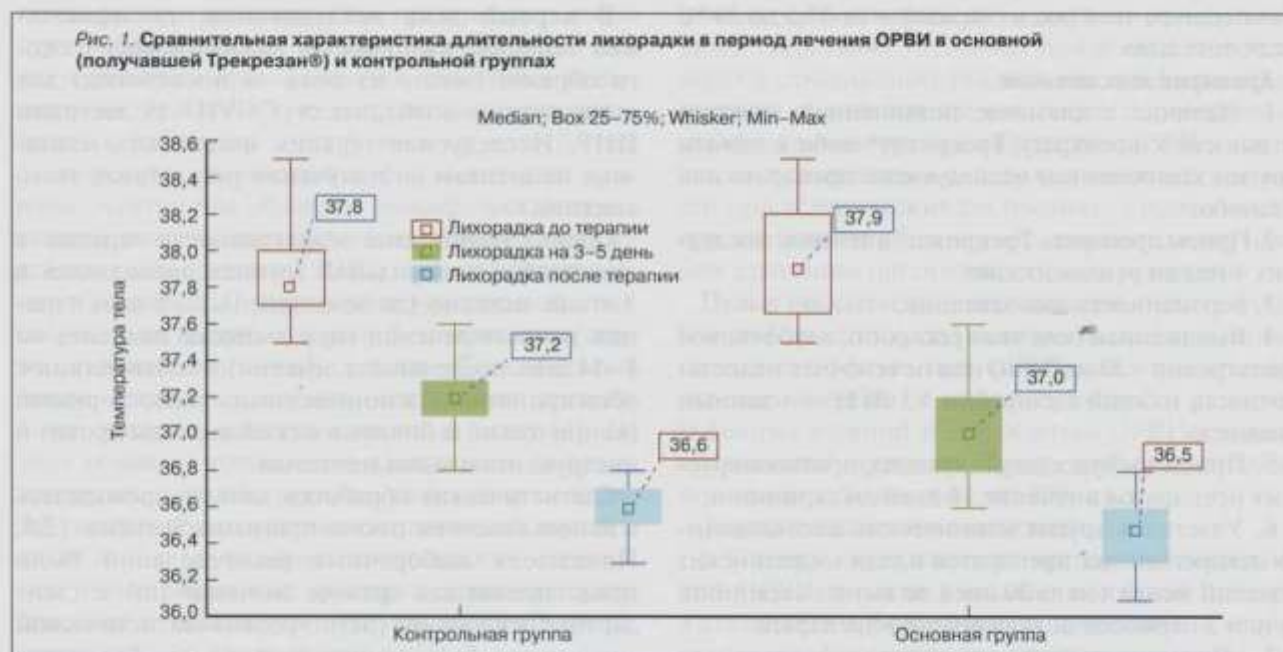


Рис. 2. Удельный вес пациентов с ОРВИ с температурой тела выше 37,0 °C на 3–5 день болезни в основной (получавшей Трекрезан®) и контрольной группах



Рис. 3. Частота выявления основных симптомов ОРВИ (утомляемость и слабость) в исследуемых группах за период наблюдения





позволили заключить, что между исследуемыми группами наблюдались статистически значимые различия по выраженности таких симптомов, как утомляемость и слабость.

Выраженность слабости составила  $3,00 \pm 0,49$  балла в основной группе, что оказалось статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, где аналогичный показатель равнялся  $3,07 \pm 0,45$  баллам ( $p=0,043$ ). Выраженность утомляемости в основной группе также была статистически значимо ниже, чем в контрольной –  $2,50 \pm 0,59$  против  $2,80 \pm 0,71$  баллов соответственно ( $p=0,037$ ; рис. 4).

Жалобы на тошноту, сниженный аппетит, боли в горле, кашель в обеих группах составили от 1 до 4 баллов и не имели существенных различий по длительности и выраженности.

Осложнений ОРВИ, требующих продолжения лечения, привлечения узких специалистов или применения дополнительных методов обследования и лечения в обеих группах выявлено не было. Также на протяжении всего периода наблюдения не было отмечено нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Трекрезан®.

Таким образом, в основной группе исследования применение препарата Трекрезан® способствовало сокращению общей длительности ОРВИ на 2,2 дня ( $p < 0,05$ ), снижению длительности и выраженности таких симптомов ОРВИ, как лихорадка, общая слабость, утомляемость и головная боль, по сравнению с контрольной группой, получавшей только симптоматическую/базисную терапию.

Оценка эффективности препарата Трекрезан® при лечении ОРВИ также проводилась путем изучения динамики изменения маркеров воспаления в клиническом и биохимическом анализах крови. Определялось количество лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$  с лейкоцитарной формулой), скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) и уровень С-реактивного белка (СРБ, мг/л) – центрального белка острой фазы, чувствительного индикатора повреждения тканей при воспалении.

При анализе показателей неспецифических маркеров крови отмечена более быстрая нормализация (к 4 дню наблюдения) лейкоцитов и СОЭ в основной группе участников, получавших Трекрезан®, по сравнению с контрольной группой. Однако такая картина наблюдалась только у тех пациентов, у которых до лечения отмечался лейкоцитоз более 3 норм и уровень СОЭ свыше 20 мм/ч. Для характеристики динамики СОЭ и лейкоцитов использовался такой параметр, как «процент снижения показателя», что позволило привести данные этой динамики на одном графике (рис. 5).

Снижение уровня лейкоцитов на 3–5 день в основной группе в среднем составило  $14,17 \pm 0,18\%$ , что было статистически значимо выше ( $p=0,042$ ), чем в контрольной группе ( $6,77 \pm 0,15\%$ ). В отношении СОЭ наблюдалась схожая закономерность: уровень этого показателя на 3–5 день в основной группе снижался на  $22,32 \pm 0,36\%$ , что статистически значимо ( $p=0,028$ ) превосходило аналогичное значение в контрольной группе ( $9,53 \pm 0,33\%$ ). Таким образом, на фоне приема препарата Трекрезан® отмечалась более быстрая нормализация

Рис. 5. Динамика снижения (%) скорости оседания эритроцитов и количества лейкоцитов в основной (получавшей Трекрезан®) и контрольной группах на 3–5 день лечения



Рис. 4. Удельный вес пациентов с ОРВИ с симптомами астении (слабость и утомляемость) в основной (получавшей Трекрезан®) и контрольной группах в начале и на 3–5 день лечения





ция общеклинических лабораторных показателей, чем в контрольной группе.

Учитывая способность СРБ стимулировать реакции врожденного иммунитета, в том числе фагоцитоз, и участвовать во взаимодействии Т- и В-лимфоцитов, активируя систему комплемента по классическому типу [8], для контроля лечения пациентов с ОРВИ оценивалась концентрация этого белка в сыворотке крови до и после лечения у всех исследуемых. Исходно по группам частота встречаемости положительного (>6 мг/л) и слабо положительного (3–6 мг/л) СРБ в сыворотке крови статистически значимо не различалась.

При отрицательном и слабоположительном СРБ существенных межгрупповых различий не было.

У пациентов в обеих группах с начальным слабоположительным СРБ после лечения регистрировалась положительная динамика концентраций этого маркера в крови, которая не имела статистически значимых отличий.

Изучение безопасности применения препарата Трекрезан® при ОРВИ проводилась путем оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Изучались уровень артериального давления (АД) и данные электрокардиограммы (ЭКГ). Выраженных различий в показателях систолического и диастолического АД в основной и контрольной группах выявлено не было. Синусовая тахикардия по данным ЭКГ была обнаружена в 33,3% случаев в обеих группах; по-видимому, она была проявлением интоксикационного синдрома при отсутствии органической патологии сердца. Это не потребовало отмены или коррекции лечения.

Полученные клинические эффекты, наблюдаемые при использовании препарата Трекрезан® (таблетки 200 мг), подтверждают его положительное влияние на течение заболевания в основной группе исследования. Длительность и выраженность основных симптомов ОРВИ в этой группе были статистически значимо меньше, в том числе и при состоянии, сопровождающемся лихорадкой и/или субфебрилитетом. При этом на фоне применения исследуемого препарата не наблюдалось возникновение осложнений течения заболевания. Все это свидетельствует об обоснованности назначения препарата Трекрезан® пациентам с легким и среднетяжелым течением ОРВИ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное наблюдательное исследование показало, что длительность и выраженность таких основных симптомов заболевания, как лихорадка, слабость, утомляемость и головная боль, были статистически меньше в основной группе (получавшей Трекрезан®), чем в контрольной. Это может свидетельствовать о связи противовирус-

ного эффекта Трекрезана с механизмом индукции выработки провоспалительных цитокинов и, как следствие, с механизмом, подавляющим или задерживающим трансляцию вирус-специфических белков в инфицированных клетках. В результате этого снижается или угнетается репродукция вирусов, улучшается общее состояние организма, уменьшается длительность интоксикации и лихорадки.

В исследовании было показано, что чем активнее развивался воспалительный процесс у пациентов, получавших Трекрезан®, тем быстрее происходила нормализация показателей крови, использовавшихся в качестве маркеров воспаления и повреждения, а также для мониторинга течения заболевания и контроля эффективности проводимого лечения. Иммуностимулирующее действие препарата Трекрезан® заключается в его прямом стимулирующем влиянии на пролиферацию В-лимфоцитов и усилении продукции лимфокинов и монокинов. Это в итоге способствует адекватному гуморальному иммунному ответу, блокаде распространения инфекции и быстрейшему восстановлению клеток.

К важным особенностям Трекрезана® относится его интерферогенная активность, которая проявляется в непродолжительном повышении внутриклеточного синтеза альфа-интерферона с дальнейшей активацией синтеза гамма-интерферона, что приводит к стимуляции фагоцитоза и антителообразования [3]. Преимущества индукторов интерферонов состоят в том, что они способствуют синтезу сбалансированного количества эндогенных интерферонов (собственных интерферонов человека). Их однократное введение в терапевтических дозах приводит к длительной продукции эндогенных интерферонов, что подтверждает целесообразность использования Трекрезана® с профилактической целью в период эпидемии и/или пандемии [9].

Учитывая, что фармакокинетические параметры оксиэтиламмония метилфеноксиацетата существенно не меняются, можно предположить возможность применения препарата у пациентов с нарушением функций печени и почек, а также у детей 12–18 лет и пожилых пациентов. Трекрезан® не токсичен (ЛД<sub>50</sub> для крыс >3700 мг/кг при внутривенном и >6500 мг/кг при пероральном введении препарата), оказывает стресспротекторное действие на моделях иммобилизационного и болевого гиподинамического стресса, обладает способностью ускорять репарацию поврежденных тканей (печени, миокарда, мышц), защищает внутренние органы от повреждающего действия токсинов, СВЧ-облучения, инфекционных факторов [10].

Учитывая современную эпидемиологическую обстановку с доминирующим положением новой коронавирусной инфекции в мире, появлением



новых вирусных штаммов, которые относятся к категории «вызывающие озабоченность» из-за большей трансмиссивности, вирулентности и способности ослаблять антитела, идет постоянный поиск эффективных средств терапии и профилактики COVID-19. Кроме того, еще одним исследовательским приоритетом сегодня стало изучение долгосрочных симптомов и последствий COVID-19. В рамках международного исследования Solidarity, проводимого по инициативе ВОЗ [11] и ее партнеров в целях поиска эффективного лекарственного средства для лечения новой коронавирусной инфекции, рассматривается возможность изучения не только прямых противовирусных агентов, но и других лекарственных средств с целью использования их в постинфекционном периоде. В нашей стране принципы лечения COVID-19 в значительной степени базируются на фактических данных специалистов ВОЗ, китайского и американского центров по контролю над заболеваемостью, Европейского центра по контролю над заболеваемостью, на материалах Временных методических рекомендаций Минздрава России и информации Роспотребнадзора. Согласно данным как российских, так и зарубежных специалистов, после острой фазы заболевания новой коронавирусной инфекцией у многих пациентов наблюдается общая утомляемость, мышечная слабость, одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, особенно у лиц, работающих во вредных условиях. Новым и принципиальным звеном в структуре лечения последствий COVID-19 стала реабилитация пациентов с постковидным синдромом.

Грамотный подбор иммунотропных препаратов для назначения в постинфекционном периоде COVID-19 может стать важным инструментом эффективной комплексной реабилитации пациентов вне зависимости от тяжести перенесенной инфекции [1]. Есть все основания полагать, что одним из потенциальных препаратов для лечения пациентов с постковидным синдромом может служить Трекрезан® (оксиэтиламония метилфеноксисацетат), обладающий комплексным механизмом действия – иммуномодулирующим и адаптогенным. Эксперименты показали, что оксиэтиламония метилфеноксисацетат сходен по действию с растительными и природными адаптогенными средствами. В настоящее время показано, что истощение функциональных возможностей органов и систем в результате перенесенного COVID-19 (особенно нервной системы при ее перенапряжении), а также аутоинтоксикация или экзогенный токсикоз являются почвой для возникновения астенического синдрома. Это наиболее частое клиническое проявление периода реконвалесценции. Утомление в течение длительного времени, которое не компенсируется полным восстановлением, вызывает синдром перегрузки, следом за которым

развивается состояние истощения. Субъективно ощущаемое чувство утомления – это прежде всего сигнал о перегрузке центральных регуляторных систем, неудовлетворительном состоянии энергетических ресурсов организма и аутоинтоксикации продуктами метаболизма [12]. Адаптоген широкого спектра действия Трекрезан® уменьшает действие различных токсинов, способен купировать постинфекционную слабость, повышать устойчивость организма к гипоксии, низким и высоким температурам и другим неблагоприятным факторам окружающей среды.

На молекулярно-клеточном уровне множественные взаимодействия вирусов в системе «паразит–хозяин» вызывают разнообразные и многоуровневые ответы со стороны клеточных и гуморальных механизмов [13]. Для противостояния вирусной агрессии и контроля вирусной инфекции как на уровне отдельного организма, так и популяции в целом следует комплексно задействовать весь арсенал неспецифических факторов резистентности и адаптивного иммунитета; учитывая иммуноадаптогенное действие Трекрезана, его применение может рассматриваться как один из инструментов достижения этой цели.

Принимая во внимание большое количество больных, перенесших тяжелую форму COVID-19 [14], появляется все большее количество пациентов, нуждающихся в реабилитации после выписки. Однако каких-то конкретных медицинских рекомендаций по комплексному лечению таких пациентов, нацеленному на улучшение исходов инфекции и снижение риска формирования инвалидности, пока нет [15]. Исходя из свойств и эффектов препарата Трекрезан®, представляется целесообразным его использование в составе комплексной терапии в период реконвалесценции. В настоящее время после исключения серьезных осложнений COVID-19 терапия пациента может проводиться в амбулаторных условиях с опорой на симптоматическое и поддерживающее лечение. Вместе с тем, как сообщается в общих рекомендациях, предложенных Halpin S. et al. [16], медикаментозное лечение хронической усталости, часто встречающейся у пациентов после перенесенной COVID-19, по сути, не разработано. Поэтому иммунореабилитация должна стать частью прогрессивных технологий, внедряемых в практику здравоохранения для пациентов с COVID-19.

К серьезным проблемам, связанным с ведением пациентов, следует отнести и постинфекционную иммуносупрессию. У больных, перенесших коронавирусную инфекцию, должен сформироваться иммунитет (гуморальный и клеточный). Однако, как показывает практика, гуморальный иммунитет формируется не у всех переболевших. Цитопатическое действие вируса вызывает гибель не только клеток слизистых оболочек, но и иммун-



ных клеток, что ведет к угнетению адекватного иммунного ответа организма на вторжение инфекционного агента [1]. Различные варианты иммуносупрессии влияют на формирование специфического иммунитета, что, возможно, создает предпосылки для повторных случаев инфицирования новым вариантом коронавируса. Назначение препарата Трекрезан® с его интерферогенной активностью (непродолжительное повышение внутриклеточного синтеза альфа-интерферона с дальнейшей активацией синтеза гамма-интерферона) может положительно влиять на стимуляцию фагоцитоза и антителообразования с последующим формированием эффективного специфического иммунитета в отношении COVID-19 как ключевого фактора очистки организма от вируса и завершения инфекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ публикаций по применению препарата Трекрезан® позволяет сделать вывод, что в настоящее время этот адаптоген-иммуномодулятор хорошо изучен, имеет обоснованно высокую эффективность и долгосрочную безопасность применения. Проведенное нами наблюдательное исследование также показало безопасность и эффективность использования

препарата Трекрезан® у пациентов с легким и среднетяжелым течением ОРВИ. Установлено положительное действие препарата при ОРВИ в плане уменьшения продолжительности заболевания, выраженности и длительности основных его симптомов (лихорадка, астеновегетативный синдром). Использование препарата Трекрезан® может служить эффективным и доступным методом комплексного лечения ОРВИ.

Лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 как в острой ее фазе, так и в постинфекционный период требует комплексного подхода к терапии и реабилитации пациентов. Иммунокоррекция может быть рекомендована для купирования тяжелых последствий COVID-19. Необходимо дополнительно изучать механизмы иммунных нарушений при новой коронавирусной инфекции и проводить масштабные клинические исследования по оценке методов комплексного лечения с целью подбора действительно эффективных иммуностропных препаратов в постковидный период. Препарат Трекрезан® как в монотерапии, так и при комплексном использовании может быть назначен после выписки больных с COVID-19, когда велика восприимчивость к инфекции из-за сохранения остаточных явлений, снижающих функциональную активность неспецифических факторов защиты.

180



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Пособие для врачей. Под ред. М.П. Костинова. М.: Группа МДВ. 2020; 112 с. [Fundamentals of immunorehabilitation for novel coronavirus infection (COVID-19). A guide for doctors. Ed. by Kostinov M.P. Moscow: MDV Group. 2020; 112 pp. (In Russ.). ISBN: 978-5-906748-06-5.]
2. Юшков В.В., Юшкова Т.А., Казьянин А.В. Иммунокорректоры: руководство для врачей и провизоров. Екатеринбург: ИРА УТК. 2002; 255 с. [Yushkov V.V., Yushkova T.A., Kazyanin A.V. Immunocorrectors: a guide for doctors and pharmacists. Ekaterinburg: IRA UTK. 2002; 255 pp. (In Russ.).]
3. Шабанов П.Д., И.В. Зарубина, А.В. Болахан с соавт. Иммуномодулятор Трекрезан: профиль общей и иммуностропной активности. РМЖ. 2005; 20: 1361. [Shabanov P.D., I.V. Zarubina, A.V. Bolekhan et al. Immunomodulator Trekrezan: profile of general and immunotropic activity. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2005; 20: 1361 (In Russ.).]
4. Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Н.Г. с соавт. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013; 4: 3–43. [Studentsov E.P., Ramsh S.M., Kazurova N.G. et al. Adaptogens and related groups of drugs – 50 years of searching. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2013; 4: 3–43 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.17816/RCF1143-43>.]
5. Максимов М.Л., Аляутдин Р.Н. Эффективность и безопасность трекрезана. Иммуномодулятор с адаптогенными свойствами. Терапия. 2017; 2: 114–121. [Maksimov M.L., Alyautdin R.N. Efficacy and safety of Trekrezan. Immunomodulator with adaptogenic properties. Terapiya = Therapy. 2017; 2: 114–121 (In Russ.).]
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Трекрезан. РУ: ЛСП-008909/09 от 21.10.2020. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступ: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=098afd66-1f12-4da2-ba54-d623c354029a&t=\[date of access - 01.10.2021\]](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=098afd66-1f12-4da2-ba54-d623c354029a&t=[дата обращения - 01.10.2021]) [In Russ.].]
7. Кузнецов И.А., Смирнов А.М., Куралева О.О. с соавт. Биологические и фармакологические свойства Трекрезана. Современные проблемы науки и образования. 2015; 1–1: 1342. [Kuznetsov I.A., Smirnov A.M., Kuraleva O.O. et al. Trekrezan biological and pharmacological properties. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education. 2015; 1–1: 1342 (In Russ.).]
8. Deme D., Telekes A. [Prognostic importance of plasma C-reactive protein (CRP) in oncology]. Orv Hetil. 2017; 158(7): 243–56. doi: 10.1556/650.2017.30646.
9. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А. с соавт. Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней. Антибиотики и химиотерапия. 2018; 3–4: 28–36. [Shuldjakov A.A., Lyapina E.P., Soboleva L.A. et al. The use of interferon inducers in an infectious disease clinic. Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy. 2018; 3–4: 28–36 (In Russ.).]



10. Казимировская В.Б., Дьяков В.М., Воронков М.Г., Ковальчук С.Ф. Трекрезан: токсикология, фармакология, результаты клинических испытаний. Иркутск. 1996; 224 с. [Kazimirovskaya V.B., Dyakov V.M., Voronkov M.G., Kovalchuk S.F. Trekrezan: toxicology, pharmacology, clinical trial results. Irkutsk. 1996; 224 pp. (In Russ.).]
11. Всемирная организация здравоохранения. Клиническое исследование препаратов для лечения COVID-19 «Solidarity». Доступ: Available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> [дата обращения – 01.10.2021]. [World Health Organization. Clinical study of drugs for the treatment of COVID-19 "Solidarity" Available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> (date of access – 01.10.2021) (In Russ.).]
12. Временные методические рекомендации «Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19» [версия 2 от 16.04.2020]. Доступ: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP\\_REC\\_V2.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP_REC_V2.pdf) [дата обращения – 01.10.2021]. [Temporary guidelines «Drug therapy of acute respiratory viral infections (ARVI) in outpatient practice during the COVID-19 epidemic» [version 2 of 04/16/2020]. Available at: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP\\_REC\\_V2.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP_REC_V2.pdf) (date of access – 01.10.2021) (In Russ.).]
13. Riley L.W. Molecular Epidemiology of infectious diseases: Principles and practices. Washington: ASM Press. 2004; 364pp. ISBN: 978-1-555-81268-3.
14. Jin Y., Yang H., Ji W. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses. 2020; 12(4): E372. doi: 10.3390/v12040372.
15. Grabowski D.C., Joynt Maddox K.E. Postacute care preparedness for COVID-19: Thinking ahead. JAMA. 2020; 323(2): 2007–2008. doi: 10.1001/jama.2020.4686.
16. Halpin S., O'Connor R., Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes. 2021; 93(3): 1242–43. doi: 10.1002/jmv.26587.

Поступила/Received: 09.09.2021

Принята в печать/Accepted: 16.10.2021



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Юлия Владимировна Фролова**, участковый врач-терапевт ОГБУЗ «Поликлиника № 4». Адрес: 214025, г. Смоленск, ул. Нормандия-Неман, д. 37. E-mail: Smolpolka4@mail.ru

**Наталья Михайловна Голанова**, участковый врач-терапевт ОГБУЗ «Поликлиника № 4». Адрес: 214025, г. Смоленск, ул. Нормандия-Неман, д. 37. E-mail: Smolpolka4@mail.ru

**Дарья Геннадиевна Листраденкова**, зам. главного врача по клинико-экспертной работе ОГБУЗ «Поликлиника № 4». Адрес: 214025, г. Смоленск, ул. Нормандия-Неман, д. 37. E-mail: Smolpolka4@mail.ru

**Елена Павловна Амон**, к.б.н., зав. учебной частью кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38. E-mail: virusgmpo@rambler.ru

**Елена Юрьевна Малинникова**, д.м.н., зав. кафедрой вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: Россия 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: malinacgb@mail.ru ORCID: 0000-0002-5501-5

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Yulia V. Frolova**, district general physician of Polyclinic No. 4. Address: 214025, Smolensk, 37 Normandy-Neman Str. E-mail: Smolpolka4@mail.ru

**Natalya M. Golanova**, district general physician of Polyclinic No. 4. Address: 214025, Smolensk, 37 Normandy-Neman Str. E-mail: Smolpolka4@mail.ru

**Daria G. Listradenkova**, deputy chief physician for clinical expert work of Polyclinic No. 4. Address: 214025, Smolensk, 37 Normandy-Neman Str. E-mail: Smolpolka4@mail.ru

**Elena. P. Amon**, candidate of biological sciences, head of the educational unit of the Department of virology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125445, Moscow, 19/38 Belomorskaya Str. E-mail: virusgmpo@rambler.ru

**Elena.Yu. Malinnikova**, MD, head of the Department of virology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: Russia 125993, Moscow, 2/1 building 1 Barrikadnaya Str. E-mail: malinacgb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5501-5



## «ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПОСЛЕ COVID-19. СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ?»



РНМОТ

### И «ДИАЛОГИ О ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ»

СЕМИНАРЫ И НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ КОНФЕРЕНЦИИ

В рамках образовательной инициативы РНМОТ эти мероприятия прошли в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах.

Форумы объединили врачей различных специальностей: терапевтов, врачей общей практики, гастроэнтерологов, пульмонологов, кардиологов, неврологов, эндокринологов, нефрологов и ревматологов, а также врачей функциональной, лабораторной диагностики, инфекционистов, клинических фармакологов и студентов старших курсов лечебных факультетов.

Программы мероприятий были сформированы по тематическим секциям: кардиология, пульмонология, неврология, гастроэнтерология, ревматология и нефрология.

На мероприятиях с приветственным словом к участникам обратились:

• **Мартьянов Анатолий Иванович**, председатель научного комитета, президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), академик РАН, д.м.н., профессор (Москва);

• **Тарасова Лариса Владимировна**, зам. председателя научного комитета, член Президиума РНМОТ, главный терапевт, гастроэнтеролог Минздрава Чувашской Республики, руководитель Гастроэнтерологического центра, зав. кафедрой факультетской и госпитальной терапии Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова, д.м.н. (Чебоксары).

В каждом округе мероприятие было аккредитовано в системе НМО, и все участники, выполнившие требования по продолжительности просмотра трансляции, получили 5 кредитов.

#### 23 СЕНТЯБРЯ 2021 г., РЕСПУБЛИКА ДАГЕСТАН

На этом форуме к приветствию руководителей научного комитета присоединились:

• **Маммаев Сулейман Нураттинович**, председатель Дагестанского отделения РНМОТ, д.м.н., профессор (Махачкала);

• **Уметов Мурат Анатольевич**, зав. кафедрой факультетской терапии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, главный специалист-клинический фармаколог Минздрава КБР, д.м.н., профессор (Нальчик);

• **Лечиев Узер Кориевич**, врач-терапевт Клинической больницы № 1 (г. Грозный), ассистент кафедры госпитальной терапии медицинского института Чеченского государственного университета, заслуженный врач ЧИАССР (Грозный).

На тематических секциях выступили ведущие эксперты страны из 5 городов (Москва, Чебоксары, Санкт-Петербург, Ростов-на-Дону, Махачкала).

К мероприятию подключались **2294 врача из 9 стран** (Азербайджан, Германия, Грузия, Казахстан,

Кыргызстан, Молдова, Россия, Узбекистан). Участники из России представляли **36 регионов и более 100 городов**.

#### 12 ОКТЯБРЯ 2021 г., КРАСНОДАР

На этом форуме к приветствию руководителей научного комитета присоединились:

• **Чесникова Анна Ивановна**, председатель Ростовского регионального отделения РНМОТ, профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, главный терапевт Южного федерального округа, д.м.н. (Ростов-на-Дону);

• **Елисеева Людмила Николаевна**, председатель Краснодарского регионального отделения РНМОТ, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, д.м.н., профессор (Краснодар);

• **Крючкова Ольга Николаевна**, председатель Общества терапевтов Республики Крым, декан факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, д.м.н., профессор (Симферополь).

На тематических секциях выступили ведущие эксперты страны из 8 городов (Москва, Чебоксары, Санкт-Петербург, Пермь, Ростов-на-Дону, Саратов, Владикавказ, Воронеж).

К мероприятию подключались **876 врачей** и представляли **32 региона и более 100 городов**.

#### 7 ОКТЯБРЯ 2021 г., УФА

Научно-практическая конференция «ДИАЛОГИ О ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ».

Целевой аудиторией конференции стало врачебное сообщество г. Уфы и всей Республики Башкортостан. Форум объединил врачей различных специальностей: терапевтов, врачей общей практики, кардиологов, ревматологов, гастроэнтерологов, гериатров и др.

С приветственным словом к участникам мероприятия обратились:

• **Мартьянов Анатолий Иванович**, президент РНМОТ, академик РАН;

• **Бакиров Ахат Бариевич**, президент Ассоциации терапевтов Республики Башкортостан, д.м.н., профессор.

В рамках конференции были заявлены тематические секции: ревматология, кардиология, терапия, гастроэнтерология, неврология, пульмонология. Среди докладчиков – ведущие эксперты страны из 5 городов (Москва, Челябинска, Уфы, Чебоксары, Санкт-Петербург).

Трансляцию конференции просмотрели **738 врачей из 68 городов**. Онлайн-режим проведения конференции позволил принять в ней участие, помимо российских врачей, коллегам из Армении, Азербайджана, Киргизии, Канады и Украины.





## «РЕВМАТОЛОГИЯ В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ»

(для ревматологов и терапевтов, начинающих и не только)

### МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЕ КРУГЛЫЕ СТОЛЫ

Форумы объединили терапевтов, врачей общей практики, ревматологов, рентгенологов, студентов старших курсов лечебных факультетов. Программы круглых столов были построены так, что после каждого доклада проводилась интересная дискуссия и давались ответы на вопросы врачей из чата.

#### 24 СЕНТЯБРЯ 2021 Г., СИМФЕРОПОЛЬ

С приветственным словом к участникам круглого стола обратились (а также выступили с докладами в рамках программы круглого стола):

**Мартынов Анатолий Иванович**, президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), академик РАН, д.м.н., профессор (Москва);

**Петров Андрей Владимирович**, главный внештатный ревматолог Республики Крым, зам. директора по развитию приоритетных проектов в сфере здравоохранения Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», д.м.н., профессор (Симферополь).

Докладчиками также выступили:

- **Гайдукова Инна Зурабиевна**, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, зам. директора по научной работе НИИ ревматологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, руководитель секции аутоиммунных заболеваний РНМОТ, д.м.н., доцент (Санкт-Петербург);

- **Смитиенко Илья Олегович**, зав. кафедрой ревматологии и системных заболеваний Международного института постдипломного медицинского образования, главный ревматолог сети медицинских центров К+31 (МедИнвестГрупп), к.м.н., доцент (Москва);

- **Каратеев Андрей Евгеньевич**, д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний НИИ им. В.А. Насоновой (Москва).

В конференции участвовало 276 врачей из 63 городов.

#### 19 ОКТЯБРЯ 2021 Г., СТАВРОПОЛЬ

С приветственным словом к участникам круглого стола обратились (а также выступили с докладами в рамках программы круглого стола):

- **Щендригин Иван Николаевич**, и.о. главного врача Ставропольской краевой клинической больницы, руководитель ревматологического центра, врач-ревматолог высшей категории, к.м.н. (Ставрополь);

- **Мазуров Вадим Иванович**, главный ревматолог СЗФО, главный ревматолог Санкт-Петербурга, академик РАН, главный научный консультант и директор НИИ ревматологии, зав. кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова, член совета старейшин РНМОТ, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);

- **Мажаров Виктор Николаевич**, и.о. ректора Ставропольского государственного медицинского университета, к.м.н. (Ставрополь).

Докладчиками также выступили:

- **Мартынов Анатолий Иванович**, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва);

- **Гайдукова Инна Зурабиевна**, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова, зам. директора по научной работе НИИ ревматологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, руководитель секции аутоиммунных заболеваний РНМОТ, д.м.н., доцент (Санкт-Петербург);

- **Каратеев Андрей Евгеньевич**, зав. лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний НИИ им. В.А. Насоновой, д.м.н. (Москва);

- **Смитиенко Илья Олегович**, зав. кафедрой ревматологии и системных заболеваний Международного института постдипломного медицинского образования, главный ревматолог сети медицинских центров К+31 (МедИнвестГрупп), к.м.н., доцент (Москва);

- **Хрипунова Алеся Александровна**, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, медицинской профилактики и информатики с курсом ДПО ФГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России, к.м.н. (Ставрополь);

- **Хрипунова Ирина Георгиевна**, доцент кафедры терапии с курсом диетологии СтГМУ, к.м.н. (Ставрополь).

Трансляцию мероприятия смотрели 267 врачей из 43 городов РФ.





### «СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ СИСТЕМЫ КРОВИ И КРОВЕТВОРНЫХ ОРГАНОВ С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ И СВОЕВРЕМЕННОГО НАЧАЛА ТЕРАПИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ТЕРАПЕВТА»

#### МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЕ КРУГЛЫЕ СТОЛЫ

Форумы объединили врачей гематологов, онкологов, терапевтов и врачей общей практики. Целевой аудиторией конференций стало врачебное сообщество Ставрополя и других городов СКФО и врачебное сообщество Тюмени и других городов Уральского ФО.

#### 1 ОКТЯБРЯ 2021 Г., СТАВРОПОЛЬ

С приветственным словом к участникам круглого стола обратились:

- **Нередько Юлия Сергеевна**, главный внештатный специалист гематолог, врач-гематолог ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» (Ставрополь);
- **Мартынов Анатолий Иванович**, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва);
- **Шатохин Юрий Васильевич**, зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, главный внештатный гематолог Южного и Северо-Кавказского федеральных округов, д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону);
- **Бакиров Булат Ахатович**, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, д.м.н. (Уфа).

В конференции участвовало **248 врачей из 82 городов**.

#### 22 ОКТЯБРЯ 2021 Г., ТЮМЕНЬ

С приветственным словом к участникам круглого стола обратились:

- **Ксензова Татьяна Ильинична**, главный внештатный гематолог Департамента здравоохранения Тюменской области, зав. отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1», врач-гематолог, высшая квалификационная категория, к.м.н., доцент (Тюмень);
- **Мартынов Анатолий Иванович**, Президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва);
- **Петров Иван Михайлович**, и.о. ректора ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава России, проректор по научно-

исследовательской работе и инновационной политике, д.м.н., доцент (Тюмень);

- **Зозуля Надежда Ивановна**, д.м.н., зав. отделом коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва);
- **Салогуб Галина Николаевна**, зав. кафедрой внутренних болезней Центра Алмазова (Санкт-Петербург);
- **Бакиров Булат Ахатович**, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, д.м.н., доцент (Уфа).

В программе приняли участие более **20 спикеров из 5 городов РФ** (Москва, Санкт-Петербург, Тюмень, Пермь, Уфа). В конференции **очно участвовало более 60 участников**, онлайн-трансляцию просмотрели **383 врача со всех регионов России**. Конференция была аккредитована в системе НМО – 6 баллов.

### I ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АМБУЛАТОРНАЯ НЕВРОЛОГИЯ»

13 октября 2021 г. прошла I Всероссийская научно-практическая конференция под руководством д.м.н., профессора **Федина Анатолия Ивановича** «АМБУЛАТОРНАЯ НЕВРОЛОГИЯ».

Научными организаторами конференции выступили Российское научное медицинское общество терапевтов, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова и Всероссийское общество неврологов.

Научная программа конференции включала пленарное заседание и 4 симпозиума. С приветственным словом на открытии конференции выступил президент РНМОТ, академик РАН **Мартынов Анатолий Иванович**.

Программа конференции была очень насыщена, освещала все основные проблемы амбулаторной неврологической практики и отвечала запросам современности. В частности, были рассмотрены вопросы неврологических осложнений при новой коронавирусной болезни. Среди докладчиков – известные ученые, заведующие кафедрами и профессора ведущих медицинских университетов.

Научно-образовательное мероприятие было аккредитовано в системе НМО и обеспечено шестью кредитами по пяти врачебным специальностям, таким как лечебное дело, неврология, общая врачебная практика (семейная медицина), психиатрия, терапия. Местом проведения конференции стала студия 1MED.TV.

Использование удаленного доступа позволило существенно расширить круг участников конференции. Не покидая рабочего места, ее смогли посетить врачи из Волгограда, Астрахани, Крыма, Тюмени, Красноярска, Казани, Томска, Саратова, Владивостока, Санкт-Петербурга, Москвы и Московской области. Всего в конференции приняли участие **902 человека из 25 регионов России**.



14-15 ОКТЯБРЯ 2021г., РОСТОВ-НА-ДОНУ

## VII СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ЮЖНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

ПОСВЯЩАЕТСЯ 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Д.Д. ПЛЕТНЕВА

### ОРГАНИЗАТОРЫ:

Российское научное медицинское общество терапевтов  
Министерство здравоохранения Ростовской области  
Ростовский государственный медицинский университет  
Ростовское региональное отделение Российского научного медицинского общества терапевтов

### ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

Общества врачей России  
Международного общества внутренней медицины (ISIM)  
Европейской федерации внутренней медицины (EFIM)

### НМО:

Мероприятие аккредитовано в системе непрерывного медицинского образования (НМО) и обеспечено 12 баллами НМО\*.

В конференции приняли участие представители федеральных округов:

- Центрального;
- Сибирского;
- Приволжского;
- Северо-Кавказского;
- Южного;
- Дальневосточного;
- Северо-Западного;
- Уральского.

А также 55 участников из стран зарубежья.

\* ВЫПОЛНИЛИ УСЛОВИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СЕРТИФИКАТОВ НМО – 1149 ЧЕЛОВЕК.

### ИНФОРМАЦИЯ



KST ТЕРАПИЯ ОНЛАЙН



19-20 ОКТЯБРЯ, 2021, ТВЕРЬ

**80 МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ**

ПОСВЯЩАЕТСЯ 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Д.Д. ПЛЕТНЕВА

**ОРГАНИЗАТОРЫ:**

Российское научное медицинское общество терапевтов  
Министерство здравоохранения  
Тверской области  
Тверской государственный  
медицинский университет  
Тверское региональное  
отделение Российского научного  
медицинского общества терапевтов

**ПРИ ПОДДЕРЖКЕ**

Общества врачей России  
Международного общества  
внутренней медицины (ISIM)  
Европейской федерации  
внутренней медицины (EFIM)

**НМО:**

Мероприятие аккредитовано в системе непрерывного медицинского образования (НМО) и обеспечено 11 баллами НМО\*.

В конференции приняли участие представители федеральных округов:

- Центрального;
- Сибирского;
- Приволжского;
- Северо-Кавказского;
- Южного;
- Дальневосточного;
- Северо-Западного;
- Уральского.

А также 26 участников из стран зарубежья.

\* ВЫПОЛНИЛИ УСЛОВИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СЕРТИФИКАТОВ НМО – 788 ЧЕЛОВЕК.

186







# 2021

## ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

- 25–26 февраля, **Липецк (ЦФО)**, 69-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 11–12 марта, **Пенза (ПФО)**, 70-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 25–26 марта, **Астрахань (ЮФО)**, 71-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 8–9 апреля, **Нижний Новгород (ПФО)**, VI Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
- 15–16 апреля, **Красноярск (СФО)**, 72-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 22–23 апреля, **Пятигорск (СКФО)**, 73-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 13–14 мая, **Хабаровск (ДВФО)**, 74-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 27–28 мая, **Санкт-Петербург (СЗФО)**, IV Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной»  
IV Всероссийская конференция молодых терапевтов
- 2–3 июня, **Челябинск (УФО)**, 75-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 10–11 июня, **Волгоград (ЮФО)**, 76-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 24–25 июня, **Калининград (СЗФО)**, 77-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 16–17 сентября, **Чита (СФО)**, 78-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 30 сентября – 1 октября, **Самара (ПФО)**, 79-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 14–15 октября, **Ростов-на-Дону (ЮФО)**, VII Съезд терапевтов Южного федерального округа
- 21–22 октября, **Тверь (ЦФО)**, 80-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 17–19 ноября, **Москва (ЦФО)**, 16 (XVI) Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)
- 16–17 декабря **Ярославль (ЦФО)**, 81-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

Подробнее на сайте [www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)



Конгресс-оператор «КСТ Интерфорум»  
117485, г. Москва, Научный проезд, д.14А., стр.4,  
Бизнес-центр Smart Park  
Телефон: +7 (495) 722-64-20  
Электронная почта: [info@kstinterforum.ru](mailto:info@kstinterforum.ru)





©В.И. Бородулин, А.А. Сточик, 2021

# К ПРОБЛЕМЕ ИНСТИТУЦИАЛИЗАЦИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН: АКАДЕМИК АМН СССР А.И. НЕСТЕРОВ КАК ОСНОВОПОЛОЖНИК СОВЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

**В.И. БОРОДУЛИН, А.А. СТОЧИК**

ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», г. Москва



**Аннотация.** В статье рассмотрены жизненный путь и научное творчество академика АМН СССР Анатолия Иннокентьевича Нестерова. Показано, что проведенное героем статьи организационное оформление (НИИ, журнал, научное общество) новой научной дисциплины и успешная реализация предложенной им схемы медикаментозной профилактики рецидивов ревматизма позволяют считать его основоположником ревматологии в СССР. Авторы полагают, что умелое использование лидерами советской клиники внутренних болезней своего административного ресурса стало одним из основных механизмов, обусловивших институционализацию и выделение новых научных дисциплин (В.Х. Василенко – гастроэнтерология, Е.М. Тареев – нефрология).

**Ключевые слова:** институционализация, А.И. Нестеров, ревматология.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** В.И. Бородулин, А.А. Сточик. К проблеме институционализации терапевтических дисциплин: академик АМН СССР А.И. Нестеров как основоположник советской ревматологии. Терапия. 2021; 8: 188–192.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.188-192>

188

# ON THE PROBLEM OF INSTITUTIONALIZATION OF THERAPEUTIC DISCIPLINES: ACADEMICIAN OF THE USSR ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES A.I. NESTEROV AS THE FOUNDER OF SOVIET RHEUMATOLOGY

**BORODULIN V.I., STOCHIK A.A.**

N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow

**Abstract.** The features of the life path and scientific work of Academician of the USSR Academy of Medical Sciences A.I. Nesterov are considered. It is shown that the organizational design (scientific research institute, journal, scientific society) of a new scientific discipline and the successful implementation of the scheme proposed by him for the prevention of relapses of rheumatism allow him to be considered the founder of rheumatology in the USSR. The authors believe that the skilful use by the leaders of the Soviet clinic of internal diseases of their administrative resource was one of the main mechanisms that led to the institutionalization and the allocation of new scientific disciplines (V.Kh. Vasilenko – gastroenterology; E.M. Tareev – nephrology).

**Key words:** institutionalization, A.I. Nesterov, rheumatology.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Borodulin V.I., Stochik A.A. On the problem of institutionalization of therapeutic



disciplines: Academician of the USSR Academy of Medical Sciences A.I. Nesterov as the founder of Soviet rheumatology.

Therapy. 2021; 8: 188–192.

– \* Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.188–192>

## ВВЕДЕНИЕ

В истории советской клиники внутренних болезней начало второй половины XX в. было отмечено резким ускорением процесса ее дифференциации: вместо единой прежде терапии в 1950–1970-е гг. образовалось ветвистое дерево, ствол которого постоянно суживался, уступая место все новым мощным ветвям. Среди научных направлений терапии на первый план вышло учение о ревматизме.

К середине 1920-х гг. ревматизм как причина инвалидности и смертности населения России выдвинулся на первый план; в середине XX столетия он представлял собой острую государственную медико-социальную проблему и в этом смысле составлял конкуренцию туберкулезу. В терапевтических стационарах ревматический порок сердца был самым рядовым диагнозом. Статистические исследования показывали, что среди умерших от заболеваний сердца и сосудов около половины составляли пациенты, страдавшие ревматизмом. Все знали и любили повторять, что «ревматизм лижет суставы и кусает сердце». Нарком здравоохранения Н.А. Семашко на X съезде терапевтов в 1928 г. говорил, что «ревматические заболевания являются уже целой проблемой и с каждым днем все больше и больше приобретают характер не только социальной болезни, а прямо социального бедствия» [1]. И М.П. Кончаловский, и Г.Ф. Ланг, и Н.Д. Стражеско, в конце 1930-х гг. имевшие общепризнанный статус основоположников клиники внутренних болезней в СССР, и многие другие видные интернисты рассматривали ревматизм как заболевание инфекционно-аллергической природы, имеющее системный характер, и признавали вероятную этиологическую роль стрептококка в его развитии.

Социальный заказ определил повышенный интерес к данной проблеме и интенсивную ее разработку. Организационным отражением этого интереса стало создание в 1928 г. Всесоюзного комитета по изучению ревматизма и борьбе с ним во главе с М.П. Кончаловским, который был также вице-президентом Международной антиревматической лиги. Он рассматривал принятое в то время название «острый ревматизм» (подчеркивавшее его принципиальное отличие от хронических заболеваний суставов – артритов и артрозов) как условное и подчеркивал, что эволюция заболевания, склонного к рецидивам и висцеральным

поражениям, позволяет считать всякий ревматизм не острым, а хроническим заболеванием. Эффективных методов лечения и профилактики ревматической атаки в то время не существовало. Ревматический порок сердца лечили на стадии декомпенсации кровообращения, применяя сердечные гликозиды и диуретики. Только во второй половине XX в. советская медицина смогла одержать победу над ревматизмом, и эта победа связана в первую очередь с именем терапевта, исследователя, организатора медицинской науки Анатолия Иннокентьевича Нестерова.

## ВЕХИ БОЛЬШОГО ПУТИ



Будущий академик АМН СССР Анатолий Иннокентьевич Нестеров (27.10.1895–10.02.1979) родился в селе Частоостровское (в ряде источников – Чистоостровское) Красноярского уезда Енисейской губернии (ныне Красноярский край) в семье учителя математики и физики. Жена учителя занималась

воспитанием трех сыновей и двух дочерей. В доме была хорошая библиотека, все в семье любило музыку, обладали хорошим слухом и красивыми голосами, устраивали домашние концерты; так, Анатолий хорошо играл на мандолине. В средней школе в Красноярске он был прилежным учеником, отличником, увлекался спортом (стрельбой и фехтованием).

После окончания медицинского факультета Томского университета в 1920 г. А.И. Нестеров как студент, выделявшийся явными научными способностями, был оставлен на кафедре госпитальной терапии, где под руководством профессоров Н.И. Лепорского, а затем П.А. Ломовицкого прошел путь ординатора, ассистента, доцента и профессора (с 1931 г.) [2]. К этому периоду относится капитальная работа А.И. Нестерова «К учению о кровеносных капиллярах и капилляроскопии как методе их изучения в нормальных и патологических условиях» (Томск, 1929). Его экспериментальные и клинические исследования были начаты на кафедре Томского университета в 1922 г., продолжены во время научной командировки в Германию в тюрингенской клинике профессора О. Мюллера (1927–1928) и завершены успешной защитой диссертации. Диссертант не только детально разработал метод капилляроскопии, опроверг господствовавшее тогда представление о самостоятельной сократимости капилляров, описал капиллярную



циркуляцию при недостаточности кровообращения и ряде других патологических форм, но и проявил себя как талантливый изобретатель: он разработал универсальный капилляроскоп, предложил сетку для подсчета количества видимых капилляров и оригинальную модель аппарата для определения степени проницаемости капилляров и т.д. После возвращения из командировки молодой ученый создал в Томском государственном физиотерапевтическом институте, где работал в то время, сердечно-сосудистое отделение с электрокардиографическим кабинетом.

«С 1936 по 1939 г. А.И. Нестеров возглавлял только что организованный по его инициативе клинический научно-исследовательский Институт курортологии и физиотерапии в Сочи...» [3]. Это принятое в советской историко-медицинской и клинической литературе утверждение не соответствует действительности. Бальнеологическая клиника в Новой Мацесте была преобразована в Сочинский государственный клинический НИИ им. И.В. Сталина. Произошло это 3 декабря 1936 г., а инициатором и «мотором» при подготовке этого правительственного решения был известный терапевт и бальнеолог профессор И.А. Валединский, лечивший И.В. Сталина мацестинскими ваннами, которые помогали вождю (либо казалось, что помогали). Это и предопределило место для создания правительственного курорта. Профессора А.И. Нестерова во главе группы новых для Сочи сотрудников Томского и Иркутского институтов курортологии и физиотерапии утвердили директором нового учреждения; можно полагать, что свою роль в этом сыграло близкое знакомство Валединского и Нестерова, завязавшееся во время их совместной работы в Томске. Как бы то ни было, решение было правильным: оно раскрыло талант А.И. Нестерова как организатора медицинской науки. Под его руководством институт превратился в заметный научно-исследовательский центр по вопросам бальнеологии, курортологии, клиники внутренних болезней. Проведенные в этом центре исследования позволили Анатолию Иннокентьевичу четко сформулировать показания и противопоказания к лечебному применению ванн Мацесты при ревматизме и патологии суставов.

В 1939 г. А.И. Нестеров переезжает в Москву, где занимает должность директора и научного руководителя клиники Центрального института курортологии и физиотерапии НКЗ РСФСР. С началом Великой Отечественной войны он работал в эвакуации профессором госпитальной терапии в Новосибирском медицинском институте (1941–1943) и главным терапевтом эвакуогоспиталей Новосибирской области. Через год после войны под редакцией А.И. Нестерова и И.Г. Руфанова вышел сборник «Основы комплексного лечения в эвакуогоспиталях». В 1943 г. он был отозван в столицу и назначен научным

руководителем (с 1944 по 1950 г. – директором) Государственного НИИ физиотерапии. В 1947 г. его избрали заведующим кафедрой пропедевтики, а затем (1952–1976) – кафедрой факультетской терапии лечебного факультета Второго Московского государственного медицинского института.

### «АКАДЕМИЧЕСКАЯ ЭРА» И ВКЛАД В ПОБЕДУ НАД РЕВМАТИЗМОМ

В 1950-е гг. наступило время блестящей карьеры А.И. Нестерова в Академии медицинских наук СССР. Членом-корреспондентом Академии он стал еще в 1945 г. (вместе с А.А. Багдасаровым и Е.М. Тареевым), а действительным членом (академиком) АМН был избран в 1950 г., т.е. немного позже Е.М. Тареева и лидеров «молодого» поколения терапевтической элиты – М.С. Вовси и А.Л. Мясникова [4]. При этом А.И. Нестеров сразу же стал главным ученым секретарем президиума академии (1950–1953), а затем ее вице-президентом (1953–1957), что для терапевтов страны было высшей ступенькой академической лестницы.

После смерти в 1964 г. В.Н. Виноградова А.И. Нестеров был избран председателем Всесоюзного научного общества терапевтов. Через год ему было присвоено звание Героя Социалистического Труда. В 1974 г. академик был удостоен Ленинской премии за труды по ревматизму.

Проблемы ревматизма и болезней суставов находились в центре творческих интересов А.И. Нестерова с 1930-х гг.: его публикации в журнале «Клиническая медицина» (1932, 1934) и доклад на 4-м Международном ревматологическом конгрессе (Москва, 1934) были отмечены М.П. Кончаловским, который привлек его к сотрудничеству во Всесоюзном антиревматическом комитете. В дальнейшем А.И. Нестеров разработал критерии диагностики ревматизма, выделил три стадии активности ревматического процесса. Ему принадлежат основополагающие труды по ревматизму [5] и коллагенозам [6]. По инициативе выдающегося ученого был издан приказ Минздрава СССР «О мерах по усилению борьбы с ревматизмом в СССР» (1948), что определило начало создания заново противоревматической службы (кардиоревматологических диспансеров, ревматологических кабинетов в поликлиниках) и организационного оформления ревматологии (в скобках заметим, что поликлинические ревматологические кабинеты появились еще до Великой Отечественной войны; в поликлиниках для взрослых они функционировали с 1939 г., а в детских поликлиниках – с 1932 г.).

В 1955 г. был открыт НИИ ревматизма в Сочи, в 1958 г. – Институт ревматизма АМН СССР в Москве, ставший головным профильным научно-методическим центром; в 1958–1970 г. пост дирек-



тора этого учреждения занимал А.И. Нестеров. В 1961 г. под его началом было возобновлено издание журнала «Вопросы ревматизма», в 1964 г. создано Всесоюзное ревматологическое общество, которое он также возглавлял. В 1962–1965 гг. А.И. Нестеров одновременно был вице-президентом Международной лиги по борьбе с ревматизмом. Вся эта энергичная целеустремленная деятельность направлялась одной опытной и сильной рукой замечательного ученого и организатора.

К середине 1970-х гг. профильная ревматологическая сеть лечебных учреждений включала более 100 центров (на базе многопрофильных больниц и крупных диспансеров) и почти 3 тыс. кабинетов в поликлиниках. К 1980-м гг. ревматологическая служба для взрослого населения выделилась из кардиоревматологической. Повсеместное применение получили преемственное этапное комплексное лечение в стационаре – поликлинике – санатории и обязательная бесплатная бициллино-аспириновая профилактика рецидивов ревматизма. Это обусловило ликвидацию этого заболевания как важной государственной социально-медицинской проблемы. В 1960–1970-е гг. заболеваемость ревматизмом снизилась вдвое, а частота формирования клапанных пороков сердца – в 4–5 раз. С 1980-х гг. ревматическая лихорадка встречалась все реже, а затем практически ушла из поля зрения терапевтов и кардиологов. Ведущим ревматическим заболеванием, наряду с болезнями суставов, системными болезнями соединительной ткани и васкулитами, стал ревматоидный артрит. Вследствие успехов оперативного лечения проблема ревматических пороков сердца потеряла свой терапевтический профиль – эта патология перешла в ведение кардиохирургической клиники. Появились веские основания говорить о победе над ревматизмом [7].

## В РЯДУ ВЫДАЮЩИХСЯ СОВРЕМЕННИКОВ

Наряду с А.И. Нестеровым в начале второй половины XX в. выдающимися терапевтами-ревматологами зарекомендовали себя академики Е.М. Тареев и И.А. Кассирский (Москва), М.А. Ясиновский (Одесса). Е.М. Тареев принял самое активное участие в создании Академического института ревматизма и разработке программы его научной деятельности, возглавил в нем отдел пограничных форм, исследовавший большие коллагенозы, системные васкулиты (в 1963 г. Е.М. Тареева на этом посту сменила его ученица В.А. Насонова, в 1970 г. она стала директором этого института, который ныне носит ее имя). Фундаментальным вкладом в ревматологию стали разработанные им концепция ревматоидного артрита как системного заболевания, а не «инфект-артрита» и представления о патогенезе и терапии больших коллагенозов. В 1965 г. вышел фундаментальный труд

Е.М. Тареева, посвященный коллагенозам (с участием ведущих разработчиков проблемы) [8].

И.А. Кассирский в серии работ о ревматизме утверждал стрептококковую природу заболевания и одним из первых советских исследователей-терапевтов подчеркивал перспективность комплексной его терапии с применением кортикостероидов. В его клинике был разработан (еще в конце 1950-х гг.) метод плановых регоспитализаций больных ревматизмом для проведения курсов лечения и профилактики рецидивов. Многолетний опыт изучения ревматизма и борьбы с ним получил освещение в его популярных руководствах [9, 10].

Сименем М.А. Ясиновского, выдающегося представителя терапевтической школы Л.Б. Бухштаба (Одесса), также связаны оригинальные и значимые исследования по проблемам клиники (в частности, описание легочных, абдоминальных, церебральных проявлений ревматизма и особенностей недостаточности кровообращения), а также лечения и профилактики рецидивов ревматизма. Его научные взгляды, разработанный им метод лекарственной профилактики рецидивов ревматизма получили отражение в монографии и установочных статьях [11, 12]. И все же именно об А.И. Нестерове мы говорим как об основоположнике этой новой клинической дисциплины.

Известно, что Институт терапии АМН СССР был создан не в 1948 г. А.Л. Мясниковым, а в 1944 г. В.Ф. Зелениным, который сразу же придал новому научному центру кардиологический профиль. Вместе с тем именно А.Л. Мясников сумел превратить его в один из ведущих центров мировой науки по проблемам гипертонической болезни, атеросклероза и коронарной недостаточности, которые в то время были проблемой № 1 здравоохранения развитых стран. Исключительные целеустремленность и энергия позволили ему даже при отсутствии прямой поддержки Минздрава СССР и партийного руководства подготовить учредительную конференцию Всесоюзного научного общества кардиологов и создать профильный журнал. Тем самым он придал формирующейся новой дисциплине необходимое организационное оформление и заявил себя ее основоположником.

В.Х. Василенко и Е.М. Тареев, как и А.И. Нестеров, использовали свой административный ресурс, заложив научно-организационный фундамент формирующихся дисциплин – гастроэнтерологии и нефрологии соответственно. Это было знаменем времени. В отношении А.И. Нестерова можно резюмировать: его решающая роль в институционализации ревматологии, осуществленная им в масштабах страны программа плановых госпитализаций больных для проведения противорецидивной терапии и профилактики, которая обеспечила победу над ревматизмом, позволяют именно его считать основоположником советской ревматологии.





**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Семашко Н.А. (заключительное слово). Труды X съезда терапевтов Союза ССР. Л. 1929; 704 с. [Semashko N.A. (Closing remarks). Proceedings of the X Congress of Therapists of the USSR. Leningrad. 1929; 704 pp. (In Russ.)].
2. Астапенко М.Г., Бронзов И.А., Орлова А.Н., Нестеров А.И. 1895–1979. М. 1988. Astapenko M.G., Bronzov I.A., Orlova A.N. A.I. Nesterov. 1895–1979. Moscow. 1988 (In Russ.)].
3. Астапенко М.Г. с соавт. Цит. соч.: 14. [Astapenko M.G. etc. Op. cit.: 14 (In Russ.)].
4. Бородулин В.И., Глянцев С.П., Сточик А.А. Страница истории советской клинической медицины: создание АМН СССР и организационное оформление терапевтической элиты (1944–1948). История медицины. 2019; 3: 197–205. [Borodulin V.I., Glyantsev S.P., Stochik A.A. A page in the history of soviet clinical medicine: the establishment of the USSR academy of medical sciences and the formalisation of the therapeutic elite (1944–1948). Istoriya meditsiny = History of Medicine. 2019; 3: 197–205 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17720/2409-5583.t6.3.2019.03c>.
5. Нестеров А.И. Очерк изучения ревматизма и болезней суставов. М. 1951. [Nesterov A.I. Essay on the study of rheumatism and joint diseases. Moscow. 1951 (In Russ.)].
6. Нестеров А.И., Сигидин Я.А. Клиника коллагеновых болезней. М. 1961. [Nesterov A.I., Sigidin Ya.A. Collagen diseases clinic. Moscow. 1961 (In Russ.)].
7. Бородулин В.И., Сорокина Т.С., Тополянский А.В. Клиническая медицина в двадцатом веке. Очерки истории. М. 2012: с. 122–123. [Borodulin V.I., Sorokina T.S., Topolyansky A.V. Clinical medicine in the twentieth century. Essays on history. Moscow. 2012: pp. 122–123 (In Russ.)].
8. Тареев Е.М. Коллагенозы. М. 1965 (соавторы в главах О.М. Виноградова, Н.Г. Гусева и В.А. Насонова). [Tareev E.M. Collagenoses. Moscow. 1965 (co-authors in the chapters of Vinogradov O.M., Gusev N.G. and Nasonov V.A.) (In Russ.)].
9. Кассирский И.А. Лекции о ревматизме. М. 1956. [Kassirsky I.A. Lectures on rheumatism. Moscow. 1956 (In Russ.)].
10. Кассирский И.А., Рынская Л.М. Очерки клинической ревматологии. М. 1966. [Kassirsky I.A., Rynskaya L.M. Essays on clinical rheumatology. Moscow. 1966 (In Russ.)].
11. Ясиновский М.А., Бойко Г.Ф. Изменения сердца при ревматизме. К. 1956. [Yasinovsky M.A., Boyko G.F. Changes in the heart with rheumatism. Kiev. 1956 (In Russ.)].
12. Ясиновский М.А. Ревматизм. Коллективное многотомное руководство по внутренним болезням. М. 1961. [Yasinovsky M.A. Rheumatism. Collective multivolume manual on internal medicine. Moscow. 1961 (In Russ.)].

Поступила/Received: 15.09.2021

Принята в печать/Accepted: 03.10.2021



**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Владимир Иосифович Бородулин**, д.м.н. профессор, главный научный сотрудник сектора истории медицины, медицинского музееведения и исторической фактографии отдела истории медицины ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». Адрес: 105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1. E-mail: borodul1nvladim@yandex.ru

**Анна Андреевна Сточик**, к.м.н., ведущий научный сотрудник сектора истории медицины, медицинского музееведения и исторической фактографии отдела истории медицины ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». Адрес: 105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1. E-mail: medpublish@mail.ru

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Vladimir I. Borodulin**, MD, professor, Chief researcher of the sector of history of medicine, medical museology and historical factography of the Department of history of medicine, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health. Address: 105064, Moscow, 12/1 Vorontsovo pole Str. E-mail: borodul1nvladim@yandex.ru

**Anna A. Stochik**, PhD, leading researcher of the sector of the history of medicine, medical museology and historical factography of the Department of the history of medicine, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health. Address: 105064, Moscow, 12/1 Vorontsovo pole Str. E-mail: medpublish@mail.ru



ПОДПИСКА

# ТЕРАПИЯ

«Терапия» – научно-практический рецензируемый журнал, официальное издание Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Журнал включен в перечень изданий рекомендованных ВАК.

Главный редактор журнала – президент РНМОТ, академик РАН, профессор **А.И. Мартынов**.

[www.therapy-journal.ru](http://www.therapy-journal.ru)

Каждому подписчику журнала «Терапия» доступен эксклюзивный контент, представленные в разных формах:

1. Оригинальные исследования.
2. Клинические рекомендации и консенсусы, разработанные при участии РНМОТ, а также оригинальные переводы наиболее важных гайдлайнов мировых научно-медицинских ассоциаций.
3. Клинические случаи, включая истории ведения пациентов с редко встречающимися заболеваниями.
4. Обзоры, посвященные актуальным аспектам диагностики и терапии широко распространенных мультидисциплинарных патологий.
5. Полемически заостренные материалы, приглашающие читателя к обсуждению и осмыслению неоднозначных вопросов практической медицины.

**Предлагаем вам оформить подписку на журнал «Терапия»**

с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

**Стоимость подписки на 2022 год:**

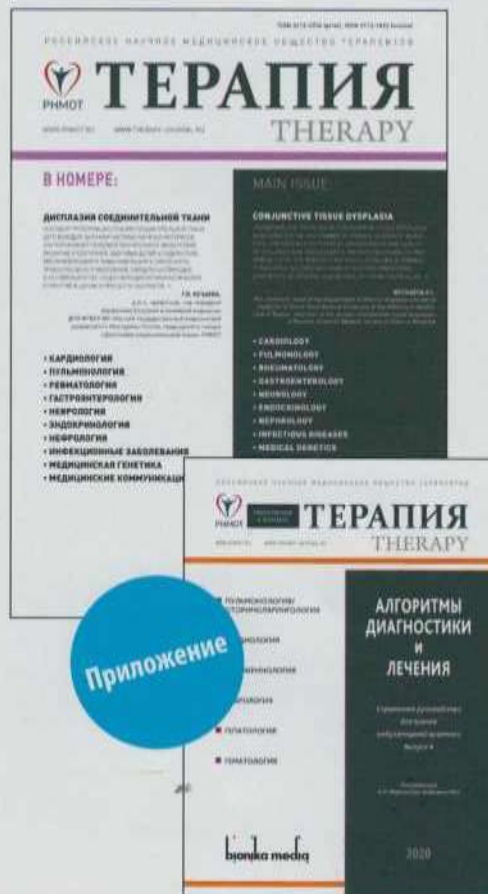
Годовая подписка на 10 номеров **2 970 руб. 00 коп.** каждому оформившему годовую подписку – в подарок приложение «Алгоритмы диагностики и лечения» (два выпуска в год)

Подписка на первое полугодие (5 номеров) **1 650 руб. 00 коп.**

Оформить подписку вы можете на портале [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru) или обратившись по телефону **8 (495) 786 25 41** и по e-mail: [podpiska@bionika.ru](mailto:podpiska@bionika.ru)

**Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.**

Оформить подписку на 2021 год можно в любом почтовом отделении по каталогу «Почта России». Подписной индекс: ПР 313 (полугодовая).







**БУДЬТЕ  
ЗДОРОВЫ!**

**СПРАШИВАЙТЕ В АПТЕКАХ**



Стимулирует естественную выработку  $\alpha$ - и  $\gamma$ - интерферонов, обеспечивая защиту от широкого спектра вирусов



Уменьшает проявления вирусной интоксикации



Снижает постинфекционную астению (в том числе после перенесенного COVID-19)

- Инструкция по медицинскому применению препарата Трекрезан №ЛСР-008909/09  
- Воробьева Ю.Д., Дюкова Г.М. Астенический синдром в контексте пандемии COVID-19. Медицинский алфавит №33/2020. Неврология и психиатрия (4)

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ