



RNMOT

ТЕРАПИЯ

THERAPY

RNMOT.ORG

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

В НОМЕРЕ:

НЕВРОЛОГИЯ

«В НАСТОЯЩИЙ НОМЕР ВКЛЮЧЕНЫ СТАТЬИ С РЕЗУЛЬТАТАМИ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ПО АКТУАЛЬНЫМ И ПРАКТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ АСПЕКТАМ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ МАТЕРИАЛЫ ПО ВОПРОСАМ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ, СОМАТИЧЕСКИХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, А ТАКЖЕ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19».

М.Ю. МАРТЫНОВ,
д.м.н., профессор, член-корр. РАН,
первый зам. директора ФГБУ ФЦМН ФМБА России,
профессор кафедры неврологии,
нейрохирургии и медицинской генетики
ФГАОУ ВО РНИМУ Минздрава России

- КАРДИОЛОГИЯ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ
- РЕВМАТОЛОГИЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
- ИММУНОЛОГИЯ
- ГЕМАТОЛОГИЯ
- МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА
- ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ
- ОНКОЛОГИЯ

MAIN ISSUE:

NEUROLOGY

«CURRENT ISSUE INCLUDES ARTICLES WITH THE RESULTS OF OUR OWN RESEARCH, LITERATURE REVIEWS AND CLINICAL OBSERVATIONS ON TOPICAL AND PRACTICALLY SIGNIFICANT ASPECTS OF NEUROLOGICAL PATHOLOGY. MATERIALS CONCERNING THE ASPECTS OF COGNITIVE IMPAIRMENTS IN VARIOUS NEUROLOGICAL, SOMATIC AND ONCOLOGICAL DISEASES, AS WELL AS IN PATIENTS WHO HAVE HAD COVID-19 ARE PRESENTED».

MARTYNOV M.Yu.

MD, professor, corresponding member of RAAS,
first deputy director of Federal Center for Brain
and Neurotechnologies of FMBA of Russia,
professor of the Department of neurology, neurosurgery
and medical genetics of RNRMU of MOH of Russia

- CARDIOLOGY
- INFECTIOUS DISEASES
- ENDOCRINOLOGY
- PULMONOLOGY
- RHEUMATOLOGY
- GASTROENTEROLOGY
- IMMUNOLOGY
- HEMATOLOGY
- MEDICAL GENETICS
- OTORHINOLARYNGOLOGY
- ONCOLOGY

№ 5 (67) / том 9 / 2023 / стр. 1-188

2023

ГОРЛО БОЛИТ? ОТ ИНФЕКЦИЙ ГОРЛА ЛИЗОБАКТ®

БЕНЛАЙН
1811191202305



5 СВОЙСТВ ЛИЗОБАКТ® ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ ГОРЛА:

- АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ и ПРОТИВОГРИБКОВОЕ ДЕЙСТВИЯ:**

 - ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ МЕХАНИЗМ УНИЧТОЖЕНИЯ БАКТЕРИЙ/ГРИБОВ ПУТЕМ ГИДРОЛИЗА ПЕПТИДОГЛИКАНА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ БАКТЕРИЙ/ГРИБОВ*
 - КАТИОННЫЙ МЕХАНИЗМ УНИЧТОЖЕНИЯ БАКТЕРИЙ/ГРИБОВ - ПУТЕМ ВСТРАИВАНИЯ ЛИЗОЦИМА В КЛЕТОЧНУЮ МЕМБРАНУ БАКТЕРИЙ/ГРИБОВ И ОБРАЗОВАНИЯ ПОР, ЧТО УВЕЛИЧИВАЕТ ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАН ДЛЯ ДРУГИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И ПРОТИВОГРИБКОВЫХ СРЕДСТВ*
- ПРОТИВОВИРУСНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** ЛИЗОЦИМ СВЯЗЫВАЕТ ВИРУСНУЮ ДНК/РНК И ПОДАВЛЯЕТ РЕПЛИКАЦИЮ ВИРУСОВ*
- ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** ЛИЗОЦИМ ПОДАВЛЯЕТ ИЗБЫТОЧНУЮ АКТИВАЦИЮ МАКРОФАГОВ И НЕЙТРОФИЛОВ, А ТАКЖЕ СДЕРЖИВАЕТ МИГРАЦИЮ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК В ОЧАГ ВОСПАЛЕНИЯ*
- ПРОТИВОБИОПЛЕНОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** ЛИЗОЦИМ ПОДАВЛЯЕТ АДГЕЗИЮ И РОСТ БИОПЛЕНК S. AUREUS, ESCHERICHIA COLI, KLEBSIELLA PNEUMONIAE*. ПРЕПЯТСТВУЕТ ОБРАЗОВАНИЮ БИОПЛЕНК ШТАММОВ C. ALBICANS*

ТАБЛЕТКИ РАЗРЕШЕНЫ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- В I, II, III ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ
- ВО ВРЕМЯ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ



* Перспективы применения комбинированных препаратов лизоцима при COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции. №1. 2021. А.В. Горелов, Д.В. Усенов и др. С.12-17

* О.В. Калажин Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные и иммуномодулирующие эффекты лизоцима: от механизмов к фармакологическому применению. // Эффективная фармакотерапия № 3, 2018. С.69-72

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



RNMOT

ТЕРАПИЯ

rnmot.org

www.therapy-journal.ru

05 THERAPY

2023

«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 № ФС77-85288 от 10 мая 2023 г.
www.therapy-journal.ru

Учредитель журнала:

Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов» (RNMOT)
E-mail: info@rnmot.org

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных ВАК
Индексируется в EBSCO
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 2021: 0,488
Двухлетний импакт-фактор по ядру РИНЦ 2021: 0,241

Издатель:

ООО «Бионика Медиа Инновации»

Председатель Совета директоров:
Красивская И.Г.

Генеральный директор:
Горяинова О.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

Дизайн-макет: Ларин А.И.
Арт-директор: Лындина М.А.

Отдел дизайна и верстки:
Полякова М.И.

Размещение рекламы:

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

Подписка и распространение:

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

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 23,5
Отпечатано в ООО «Салон оперативной печати»
300041, г. Тула, ул. Соффера, дом 6,
литера Д, офис 2.16/эт.2
Тираж 15 000 экз.
Сдано в печать — 30.06.2023
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 Инновации»

Главный редактор

Мартынов Анатолий Иванович
д.м.н., проф., академик РАН, президент RNMOT

Заместитель главного редактора

Малявин Андрей Георгиевич
д.м.н., проф., генеральный секретарь RNMOT

Ответственный за выпуск номера

М.Ю. Мартынов, д.м.н., проф., член-корр. РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АЛЛЕРГОЛОГИЯ / ИММУНОЛОГИЯ

Болиева Л.З. (Владикавказ), д.м.н., проф.
Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.
Калужин О.В. (Москва), д.м.н., проф.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Воевода М.И. (Новосибирск), д.м.н., проф., академ. РАН
Задниченко В.С. (Москва), д.м.н., проф.
Ребров А.П. (Саратов), д.м.н., проф.
Сайфутдинов Р.И. (Оренбург), д.м.н., проф.
Ткачева О.Н. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Хадзегова А.Б. (Москва), д.м.н., проф.
Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Ягода А.В. (Ставрополь), д.м.н., проф.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ / ДИЕТОЛОГИЯ

Лазебник Л.Б. (Москва), д.м.н., проф.
Ливзан М.А. (Омск), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Маев И.В. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Никонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Тарасова Л.В. (Чебоксары), д.м.н., проф.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Малеев В.В. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Малинникова Е.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Плоскирева А.А. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

КАРДИОЛОГИЯ

Адашева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.
Арутюнов Г.П. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Боева О. И. (Москва), д.м.н., проф.
Затейщиков Д.А. (Москва), д.м.н., проф.
Кобалава Ж.Д. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Кокорин В.А. (Москва), д.м.н., проф.
Ломакин Н.В. (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.

НЕВРОЛОГИЯ

Мартынов М.Ю. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Пирадов М.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Шмырев В.И. (Москва), д.м.н., проф.
Федин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

НЕФРОЛОГИЯ

Батюшин 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.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

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

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА / РЕАБИЛИТАЦИЯ

Бойцов С.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Драпкина О.М. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Разумов А.Н. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Рассулова М.А. (Москва), д.м.н., проф.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Будневский А.В. (Воронеж), д.м.н., проф.
Визель А.А. (Москва), д.м.н., проф.
Зыков К.А. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Невзорова В.А. (Владивосток), д.м.н., проф.

РЕВМАТОЛОГИЯ

Лиля А.М. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Мазуров В.И. (С-Петербург), д.м.н., проф., академ. РАН
Насонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Верткин А.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.
Сычев Д.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Демидова Т.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Мельниченко Г.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Мкртумян А.М. (Москва), д.м.н., проф.



THERAPY

rnmot.org

www.therapy-journal.ru

05 ТЕРАПИЯ

2023

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. FS77-85288 from May 10, 2023
www.therapy-journal.ru

Settler of the magazine:

All-Russian public organization «Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine» (RSMSIM)
E-mail: info@rnmot.org

Magazine is included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission Indexed in EBSCO
Two-year impact factor for the RSCI 2021: 0,488
Two-year impact factor for the RSCI 2021 core: 0,241

Publisher «Bionics Media Innovations LLC»
Chairman of the board of directors:
Krasivskaya I.G.

General director:
Goryainova O.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.

Advertising:

Bionics Media Innovations 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: 23,5
Conventional printed sheets:
Printed in LLC «Salon of operative printing»
300041, Tula region, Tula, Soifer str.,
house 6, litter D, office 2.16/1.2
Federation Issue 15,000 copies.
Put to print – 30.06.2023
Contract price

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

Editor in Chief

Anatoly I. Martynov

MD, prof., academician of RAS, President RSMSIM

Deputy Chief editor

Andrey G. Malyavin

MD, prof., secretary general of RSMSIM

Issue manager

Martynov M.Yu., MD, prof., corr. member of RAS

EDITORIAL TEAM

ALLERGOLOGY / IMMUNOLOGY

Bolleva L.Z. (Vladikavkaz), MD, prof.
Ilyina N.I. (Moscow), MD, prof.
Kalyuzhin O.V. (Moscow), MD, prof.

INTERNAL MEDICINE

Voevoda M.I. (Novosibirsk), MD, prof., academ. of RAS
Zadionchenko V.S., (Moscow), MD, prof.
Rebrov A.P. (Saratov), MD, prof.
Sayfutdinov R.I. (Orenburg), MD, prof.
Tkacheva O.N. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Khadzegov A.B. (Moscow), MD, prof.
Chesnikova A.I. (Rostov-on-Don), MD, prof.
Yagoda A.V. (Stavropol), MD, prof.

GASTROENTEROLOGY / NUTRITION

Lazebnik L.B. (Moscow), MD, prof.
Livzan M.A. (Omsk), MD, prof., corr. member of RAS
Mayev I.V. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Nikonov E.L. (Moscow), MD, prof.
Tanasova L.V. (Cheboksary), MD, prof.

INFECTIOUS DISEASES

Gorelov A.V. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Maleev V.V. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Malinnikova E.Yu. (Moscow), MD, prof.
Ploskireva A.A. (Moscow), MD, prof., prof. of RAS

CARDIOLOGY

Adasheva T.V. (Moscow), MD, prof.
Arutyunov G.P. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Boeva O.I. (Moscow), MD, prof.
Zateyshikov D.A. (Moscow), MD, prof.
Kobalava J.D. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Kokorin V.A. (Moscow), MD, prof.
Lomakin N.V. (Moscow), MD, prof.
Paleev F.N. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Shevchenko A.O. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Yakushin S.S. (Ryazan), MD, prof.

NEUROLOGY

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

ANATOMICAL PATHOLOGY

Zairatyants O.V. (Moscow), MD, prof.
Kaktursky L.V. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS

PREVENTIVE MEDICINE / REHABILITATION

Boytsov S.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Drapkina O.M. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Razumov A.N. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Rassulova M.A. (Moscow), MD, prof.

PULMONOLOGY

Avdeev S.N. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Budnevsky A.V. (Voronezh), MD, prof.
Vizel A.A. (Moscow), MD, prof.
Zykov K.A. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Nevezorova V.A. (Vladivostok), MD, prof.

RHEUMATOLOGY

Lila A.M. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Mazurov V.I. (St. Petersburg), MD, prof., academ. of RAS
Nasonov E.L. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

CLINICAL PHARMACOLOGY

Vyortkin A.L. (Moscow), MD, prof.
Zyryanov S.K. (Moscow), MD, prof.
Sychev D.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

ENDOCRINOLOGY

Demidova T.Yu. (Moscow), MD, prof.
Melnichenko G.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Mkrtumyan A.M. (Moscow), MD, prof.



ТЕРАПИЯ

rnmot.org

www.therapy-journal.ru

05 THERAPY

2023

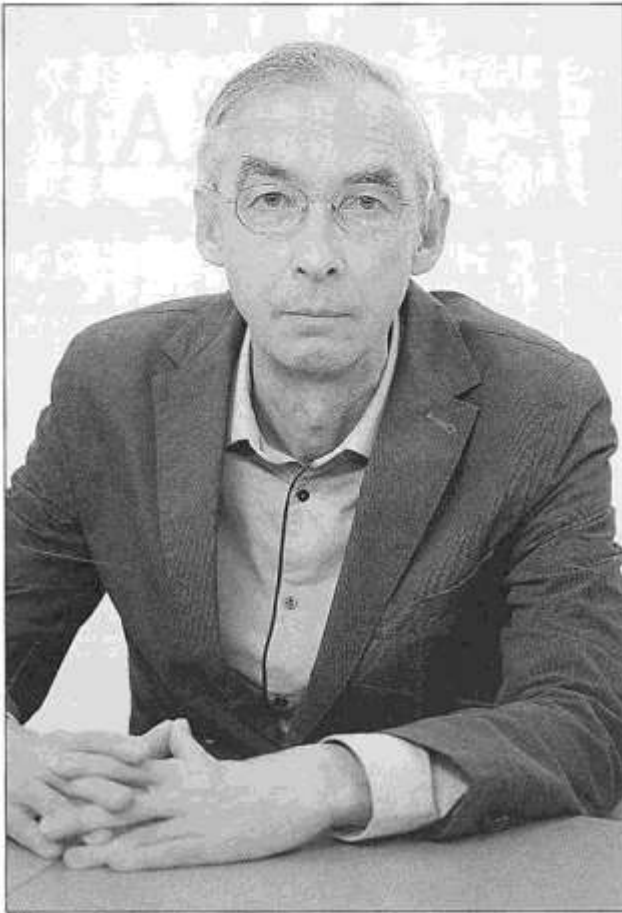
РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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.
 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.
 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
 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
 Хохлов А.Д. (Ярославль), д.м.н., проф.
 Хойс Р. (Словения), MD
 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.
 Keller H.P. (Switzerland), MD
 Kok A. (South Africa), MD
 Corbello K. (Spain), MD
 Kunyayeva 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.
 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.
 Trofimov V.I. (St. Petersburg), MD, prof.
 Tyurin V.P. (Moscow), MD, prof.
 Umetov M.A. (Nalchik), MD, prof.
 Unal S. (Turkey), MD
 Khokhlov A.D. (Yaroslavl), MD, prof.
 Hoys R. (Slovenia), MD
 Shaposhnik I.I. (Chelyabinsk), MD, prof.
 Shtroili R. (Switzerland), MD

Уважаемые коллеги!



Предлагаем вашему вниманию очередной тематический номер журнала «Терапия», посвященный заболеваниям нервной системы.

Заболевания нервной системы являются важной медицинской и социальной проблемой вследствие их распространенности, сложности диагностики и лечения, а также высокой инвалидизации.

В настоящий номер включены статьи с результатами собственных исследований, обзоры литературы и клинические наблюдения по актуальным и практически значимым аспектам неврологической патологии. В подготовке материалов для текущего номера участвовали ведущие неврологические школы нашей страны

из Барнаула, Красноярска, Москвы, Нижнего Новгорода, Ставрополя, Томска, Ульяновска и др. Важно отметить, что во многих статьях вопросы патологии нервной системы рассматриваются с позиций междисциплинарного подхода и тесной связи с фундаментальными медицинскими науками. Представлены материалы по вопросам когнитивных нарушений при различных неврологических, соматических и онкологических заболеваниях, а также у больных, перенесших COVID-19. Рассмотрены вопросы цереброкardiaльных взаимоотношений, в частности особенности течения инфаркта миокарда с преобладанием маскирующих его неврологических нарушений. Также хотелось бы обратить внимание на публикации, посвященные изучению новых биомаркеров при рассеянном склерозе и на особенности применения кортикостероидной терапии при миастении. В разделе «Клинический случай» внимание читателей привлекут описание церебральной аутосомнодоминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, а также разбор пациента с ишемическим инсультом и сопутствующей патологией.

Номер получился разнообразным по обсуждаемым темам и представленным разделам. Надеемся, что материалы на страницах текущего номера будут информативными не только для неврологов, но и для практических врачей и научных сотрудников других клинических специальностей, расширят их знания в вопросах этиологии, патогенеза, диагностики и лечения больных с заболеваниями нервной системы.

В заключение также хотелось бы выразить благодарность всем, кто принял участие в работе над этим номером журнала.

М.Ю. МАРТЫНОВ,

*д.м.н., профессор, член-корр. РАН,
первый зам. директора ФГБУ ФЦМН ФМБА России,
профессор кафедры неврологии, нейрохирургии
и медицинской генетики
ФГАОУ ВО РНИМУ Минздрава России*

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

- 7 В.В. Машин, Д.Р. Долгова, Л.А. Белова, Е.Ю. Котова, Л.Р. Круглова, А.П. Статенина, А.А. Козин, Р.Р. Исрафилова, Д.К. Мартынова
Диагностическое и прогностическое значение биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19
- 16 Д.М. Плотников, В.М. Алифирова, С.Г. Антипова, Н.Ю. Ромадина
Инсульт как «маска» острого инфаркта миокарда
- 26 Т.В. Романова, И.Е. Повереннова, Н.П. Перстенева
Оптимизация терапии кортикостероидами при миастении гравис
- 32 В.В. Машин, Л.А. Белова, Е.М. Дудиков, Е.В. Слесарева, Д.Р. Долгова, К.Е. Никишин, Ю.А. Ляльченко
Поражение нервной системы при COVID-19: нейропсихологические синдромы, гистологические данные
- 38 Т.Н. Семенова, В.Н. Григорьева, О.В. Занозина, С.А. Суханов
Когнитивные нарушения у больных с гипертонической церебральной микроангиопатией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и COVID-19
- 45 С.С. Кабыш, С.В. Прокopenko, М.Б. Абдуллаев
Когнитивные нарушения у пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией и в остром периоде ишемического инсульта: сходства и различия
- 51 В.Н. Ларина, К.В. Глибко, С.Э. Араkelов, Д.А. Касаева
Субклиническая тревожность и депрессия у лиц молодого и среднего возраста: встречаемость, связь с факторами сердечно-сосудистого риска и мультиморбидностью
- 61 Д.С. Евдокимов, В.С. Феоктистова, А.П. Семенова, С.А. Болдуева, С.Л. Плавинский
Прогнозирование риска развития отдаленных осложнений при синдроме такоцубо

ОБЗОРЫ

(неврология, онкология, эндокринология)

- 71 Е.Ю. Ельчанинова, А.И. Афанасьева, И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова
Актуальность и перспективы практического использования лабораторных биомаркеров течения рассеянного склероза
- 77 С.М. Карпов, А.М. Марченко, И.А. Вышлова, А.А. Койчueв, Х.К.-С. Тамбиева, А.И. Клименко
Когнитивные нарушения у женщин с раком молочной железы после химиотерапии
- 85 Т.Ю. Демидова, В.В. Титова
Роль самоконтроля гликемии в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и достижении целевого уровня показателей углеводного обмена

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

(неврология, медицинская генетика, ревматология, гастроэнтерология, кардиология)

- 94 В.Н. Григорьева, В.Н. Нестерова, Е.А. Руина, А.А. Сивограк, Е.В. Аверина
Фенотипическая вариабельность церебральной аутосомно-доминантной артериопатии

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

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

- 7 Mashin V.V., Dolgova D.R., Belova L.A., Kotova E.Yu., Kruglova L.R., Statenina A.P., Kozin A.A., Israfilova R.R., Martynova D.K.
Diagnostic and prognostic significance of endothelial dysfunction biochemical markers in patients with discirculatory encephalopathy after COVID-19
- 16 Plotnikov D.M., Alifirova V.M., Antipova S.G., Romadina N.Yu.
Brain stroke as a «mask» of acute myocardial infarction
- 26 Romanova T.V., Poverennova I.E., Persteneva N.P.
Optimization of corticosteroid therapy for myasthenia gravis
- 32 Mashin V.V., Belova L.A., Dudikov E.M., Slesareva E.V., Dolgova D.R., Nikishin K.E., Lyalchenko Yu.A.
Damage of nervous system in COVID-19: Neuropsychological syndromes, histological data
- 38 Semenova T.N., Grigoryeva V.N., Zanozina O.V., Sukhanov S.A.
Cognitive disorders in patients with hypertonic cerebral microangiopathy associated with type 2 diabetes mellitus and COVID-19
- 45 Kabysh S.S., Prokopenko S.V., Abdullayev M.B.
Cognitive disorders in patients during the acute period of coronavirus infection complicated by pneumonia and during the acute period of ischemic stroke: Similarities and differences
- 51 Larina V.N., Glibko K.V., Arakelov S.E., Kasaeva D.A.
Subclinical anxiety and depression in young and middle-aged persons: Occurrence, association with cardiac risk factors and multimorbidity
- 61 Evdokimov D.S., Feoktistova V.S., Semenov A.P., Boldueva S.A., Plavinsky S.L.
Predicting the risk of developing long-term complications in takotsubo syndrome

REVIEWS

(neurology, oncology, endocrinology)

- 71 Elchaninova E.Yu., Afanasyeva A.I., Smagina I.V., Elchaninova S.A.
Actuality and perspectives of practical use of laboratory biomarkers for multiple sclerosis clinical course
- 77 Karpov S.M., Marchenko A.M., Vyshlova I.A., Koichuev A.A., Tambieva Kh.K.-S., Klimentko A.I.
Cognitive disorders in female patients with breast cancer after chemotherapy
- 85 Demidova T.Yu., Titova V.V.
The role of self-monitoring of glycemia in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and the achievement of the target level of carbohydrate metabolism

CL INICAL CASE

(neurology, medical genetics, rheumatology, gastroenterology, cardiology)

- 94 Grigorieva V.N., Nesterova V.N., Ruina E.A., Sivograk A.A., Averina E.V.
Phenotypical variability of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarctions and

с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): описание трех случаев в одной семье

- 104 И.З. Гайдукова, Е.А. Трофимов, А.А. Насруллаева, К.П. Морозова

Выбор методов лечения мужчины с множественными асептическими некрозами головок трубчатых костей

- 113 Н.Д. Кобзева, М.А. Гельпей, Л.А. Зиброва, А.В. Скоропис, Д.А. Щетинкина

Коморбидный пациент с ишемическим инсультом

- 121 Н.М. Воробьева, И.П. Малая, Е.Р. Алимова, О.Н. Ткачева

Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты: кому? когда? как?

ЛЕКЦИИ & ДОКЛАДЫ

(иммунология, ревматология)

- 129 Е.В. Лыгина, С.С. Якушин

Основные понятия медико-социальной экспертизы. Часть I: порядок направления на медико-социальную экспертизу, критерии инвалидности

- 135 Г.Е. Ройтберг, И.В. Низиенко, О.Е. Платонова

Лучевая диагностика артериита Такаюсу. Обзор литературы

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

(неврология, гематология)

- 142 А.И. Мартынов, А.Г. Малявин, Е.А. Лукина, Н.И. Стуклов, О.В. Хлынова, М.А. Виноградова, Т.П. Зефирова

Резолюция Совета экспертов «Железодефицитная анемия»

- 148 В.В. Лялина, Э.А. Скрипниченко, С.В. Борисовская, В.Ю. Окнин, С.Л. Мигачев, З.Х. Плиева, Ф.Л. Лазко, А.В. Басков, Ю.А. Бельх, И.Г. Никитин

Нейропатия инфрателлярного нерва как причина хронической боли в области коленного сустава

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(гематология, оториноларингология, ревматология)

- 156 Е.В. Ших, А.А. Махова, Е.В. Красноперова

Современные стратегии повышения безопасности фармакотерапии железодефицитных состояний

- 165 К.В. Савранская, Н.А. Мирошниченко, А.В. Бакотина, В.Н. Талалаев

Боль в горле с позиции практикующего отоларинголога: советы, подкрепленные опытом

- 170 Ю.М. Дронова, О.А. Мубаракшина, С.Ю. Чернов

Нестероидные противовоспалительные препараты в терапии скелетно-мышечного болевого синдрома: аспекты эффективного и безопасного применения

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РНМОТ

- 180 Дайджест межрегиональных научно-практических мероприятий под эгидой или при соучастии РНМОТ (июнь 2023 г.)

ЮБИЛЕЙ

- 187 К юбилею профессора Олега Игоревича Беличенко

leukoencephalopathy (CADASIL): Description of three cases in one family

- 104 Gaydukova I.Z., Trofimov E.A., Nasrullaeva A.A., Morozova K.P.

Choice of treatment methods for a male patient with multiple aseptic necrosis of the heads of tubular bones

- 113 Kobzeva N.D., Gelpy M.A., Zibrova L.A., Skoropis A.V., Shchetinkina D.A.

Clinical case of a comorbid patient with ischemic brain stroke

- 121 Vorobyeva N.M., Malaya I.P., Alimova E.R., Tkacheva O.N.

Prevention of gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants: Whom? When? How?

LECTURES & REPORTS

(immunology, rheumatology)

- 129 Lygina E.V., Yakushin S.S.

Basic concepts of sociomedical expertizing. Part 1: procedure of sociomedical expertizing referral, criteria of disability

- 135 Roitberg G.E., Nizienko I.V., Platonova O.E.

Radiodiagnosis of Takayasu arteriitis: Literature review

HELPING PRACTICING PHYSICIAN

(neurology, hematology)

- 142 Martynov A.I., Malyavin A.G., Lukina E.A., Stuklov N.I., Khlynova O.V., Vinogradova M.A., Zefirova T.P.

Resolution of the Expert council «Iron-deficiency anemia»

- 148 Lyalina V.V., Skripnichenko E.A., Borisovskaya S.V., Oknin V.Yu., Migachev S.L., Plieva Z.Kh., Lazko F.L., Baskov A.V., Belykh Yu.A., Nikitin I.G.

Infratellar nerve neuropathy as a cause of chronic pain in knee joint area

ACTUAL ISSUES OF PHARMACOTHERAPY AND PREVENTIVE TREATMENT

(hematology, otorhinolaryngology, rheumatology)

- 156 Shikh E.V., Makhova A.A., Krasnoperova E.V.

Modern strategies for safety of iron deficiency pharmacotherapy improving

- 165 Savranskaya K.V., Miroshnichenko N.A., Bakotina A.V., Talalayev V.N.

Pain in the throat from the position of a practicing otolaryngologist: Advice justified by experience

- 170 Dronova Yu.M., Mubarakshina O.A., Chernov S.Yu.

Non-steroid anti-inflammatory drugs in musculoskeletal pain syndrome therapy: Aspects of their effective and safe use

ACTIVITIES OF RSMSIM

- 180 Digest of interregional scientific and practical events under the aegis or with the participation of RSMSIM (June 2023)

ANNIVERSARY

- 187 To the anniversary of Professor Oleg Igorevich Belichenko

© Коллектив авторов, 2023

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

В.В. МАШИН, Д.Р. ДОЛГОВА, Л.А. БЕЛОВА, Е.Ю. КОТОВА, Л.Р. КРУГЛОВА, А.П. СТАТЕНИНА, А.А. КОЗИН,
Р.Р. ИСРАФИЛОВА, Д.К. МАРТЫНОВА

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»



Аннотация. Цереброваскулярные заболевания и COVID-19 являются коморбидными состояниями. Эндотелиальная дисфункция – один из патогенетических механизмов развития цереброваскулярных заболеваний и COVID-19. Лабораторным отображением эндотелиальной дисфункции служит изменение уровня биохимических маркеров дисфункции эндотелия в сыворотке крови пациентов.

Цель – изучение диагностического и прогностического значения биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), перенесших COVID-19.

Материал и методы. За период с 01.03.2022 по 31.05.22 было обследовано 172 пациента, в том числе 137 (79,6%) женщин и 35 (20,4%) мужчин, перенесших COVID-19, которые проходят обследование на базе поликлиники № 2 Центральной клинической медико-санитарной части им. заслуженного врача России В.А. Егорова г. Ульяновска. Среднее время от момента заболевания COVID-19 до осмотра составило 4,8 мес. ДЭ не была выявлена у 6% пациентов, перенесших COVID-19, I стадия ДЭ имела у 45%, II стадия – у 27%, III стадия – у 22% участников. Забор крови был проведен однократно в период обследования. В сыворотке крови исследовались уровни васкулоэндотелиального фактора роста (VEGFA), интерлейкинов 6, 10, 18, фактора некроза опухоли-альфа, моноцитарного хемотаксического белка 1. Для проверки гипотезы о различии выборок групп больных использовался U-критерий Манна-Уитни. Для всех видов статистического анализа различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. По данным нашего исследования, с увеличением возраста пациентов, перенесших COVID-19, и стадии ДЭ нарастал уровень VEGFA в сыворотке крови ($p < 0,05$).

Заключение. Из изученных цитокинов прогностическую роль в качестве маркера эндотелиальной дисфункции показал VEGFA. Его высокий уровень в сыворотке крови ассоциирован с возрастом больных ДЭ, перенесших COVID-19, и со стадией ДЭ у них.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, маркеры эндотелиальной дисфункции, COVID-19, дисциркуляторная энцефалопатия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.В. Машин, Д.Р. Долгова, Л.А. Белова, Е.Ю. Котова, Л.Р. Круглова, А.П. Статенина, А.А. Козин, Р.Р. Исрафилова, Д.К. Мартынова. Диагностическое и прогностическое значение биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19.

Терапия. 2023; 9(5): 7–15.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.7-15>

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION BIOCHEMICAL MARKERS IN PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY AFTER COVID-19

MASHIN V.V., DOLGOVA D.R., BELOVA L.A., KOTOVA E.YU., KRUGLOVA L.R., STATENINA A.P., KOZIN A.A.,
ISRAFILOVA R.R., MARTYNOVA D.K.

Ulyanovsk State University

Abstract. Cerebrovascular diseases and COVID-19 are comorbid conditions. Endothelial dysfunction is one of the pathogenetic mechanisms for cerebrovascular diseases and COVID-19 development. Laboratory feature of endothelial dysfunction is a change in the level of endothelial dysfunction biochemical markers in the blood serum of patients.

The aim: to study the diagnostic and prognostic value of biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with discirculatory encephalopathy (DE) who underwent COVID-19.

Material and methods. For the period from 03/01/22 to 05/31/22, 172 patients were examined, including 137 (79,6%) female and 35 (20,4%) male patients who had COVID-19 and are being examined at the base polyclinic No. 2 of the Central clinical medical and sanitary unit named after honored doctor of Russia V.A. Egorov, Ulyanovsk. Median time from the onset of COVID-19 to examination was 4.8 months. DE was not found in 6% of patients who underwent COVID-19, stage I DE was present in 45%, stage II in 27%, stage III in 22% of participants of the study. Blood sampling was carried out once during the all examination period. Levels of vasculoendothelial growth factor (VEGFA), interleukins 6, 10, 18, tumor necrosis factor- α , and monocytic chemotactic protein 1 were studied in blood serum. The Mann-Whitney U-test was used to test the hypothesis of a difference in the samples of patient groups. For all types of statistical analysis, differences were considered to be significant at the achieved significance level $p < 0,05$.

Results. According to our research, with an increase of the age of patients who have undergone COVID-19, and the DE stage the level of VEGFA in serum was also increasing ($p < 0,05$).

Conclusion. From studied cytokines, the predictive role as a marker of endothelial dysfunction was shown by VEGFA. Its high level in blood serum is associated with the age of DE patients, who have undergone COVID-19, and with the stage of DE they had.

Key words: endothelial dysfunction, endothelial dysfunction markers, COVID-19, discirculatory encephalopathy.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Mashin V.V., Dolgova D.R., Belova L.A., Kotova E.Yu., Kruglova L.R., Stattenina A.P., Kozin A.A., Israfilova R.R., Martynova D.K. Diagnostic and prognostic significance of endothelial dysfunction biochemical markers in patients with discirculatory encephalopathy after COVID-19. *Therapy*. 2023; 9(5): 7–15.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.7-15>

ВВЕДЕНИЕ

Цереbroваскулярные заболевания и COVID-19 являются коморбидными состояниями. Кроме того, COVID-19 выступает значимым фактором риска возникновения цереbroваскулярных осложнений [1–3]. Вирус SARS-CoV-2 приводит как к прямому, так и опосредованному поражению центральной нервной системы (ЦНС) [4–6].

Один из патогенетических механизмов развития цереbroваскулярных заболеваний и COVID-19 – эндотелиальная дисфункция [6–11]. Лабораторным отображением эндотелиальной дисфункции служит изменение уровня биохимических маркеров дисфункции эндотелия в сыворотке крови пациентов. Наиболее показательны такие биохимические маркеры дисфункции эндотелия, как васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGFA), интерлейкин 6 (IL-6), IL-10, IL-18, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1).

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, характеризуется системной гипертрофической реакцией с выраженным повышением содержания провоспалительных цитокинов, которая получила название «цитокиновый шторм». У пациентов с COVID-19 повышен

уровень циркулирующих IL-6, IL-10, IL-18, MCP-1, TNF- α и VEGF. Повышение содержания провоспалительных цитокинов отражает активность, тяжесть течения патологического процесса, коррелирует с неблагоприятным прогнозом [10, 12–27].

При хронической ишемии головного мозга происходят неинфекционные процессы воспаления в головном мозге, обусловленные ишемией; при этом роль цитокинов в патогенезе велика [28].

Цель нашего исследования – изучение диагностического и прогностического значения биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), перенесших COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 01.03.2022 по 31.05.2022 было обследовано 172 пациента, включая 137 (79,6%) женщин и 35 (20,4%) мужчин, перенесших COVID-19, которые проходят углубленное диспансерное обследование на базе поликлиники № 2 ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть им. заслуженного врача России В.А. Егорова» г. Ульяновска в рамках клинического исследования «Постковидный синдром: соматические, неврологические, возрастные особенности течения и реабилитации». По данным

нашего исследования, возраст обследованных женщин составлял от 18 до 88 лет (средний возраст $58,0 \pm 16$ лет), мужчин – от 22 до 81 года (средний возраст $54,0 \pm 17$ лет). Средний возраст всех пациентов составил $57,0 \pm 15$ лет.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (протокол от 15.01.2022 № 1). От пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены пациенты с лабораторно подтвержденным COVID-19 (шифр по МКБ-10 U 07.1), перенесшие это заболевание от 3 мес до 1 года до начала исследования. Среднее время от момента заболевания COVID-19 до осмотра составило 4,8 мес.

Критерием невключения было наличие в анамнезе у пациента системных, аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Всем пациентам выполнялось полное клинико-неврологическое исследование. При оценке неврологического статуса пациентов с ДЭ выделялся ведущий неврологический синдром в соответствии с классификацией Научного центра неврологии (2001). На каждого пациента была оформлена унифицированная карта.

Большинство обследованных больных (78,5%) с диагнозом COVID-19 получало лечение амбулаторно.

Артериальная гипертензия (АГ) была зарегистрирована у 75% пациентов, перенесших COVID-19, при этом у большинства больных (56,5%) была III стадия, 3-я степень АГ. Фибрилляция предсердий была выявлена у 4,1% обследованных пациентов, перенесших COVID-19. 42,9% участников принимали антикоагулянты (апиксабан). Сахарный диабет наблюдался у 8,7% человек, перенесших COVID-19; у 46,7% таких пациентов имела место декомпенсация заболевания на фоне COVID-19.

ДЭ не была выявлена у 6% больных, перенесших COVID-19. I стадия ДЭ имела место у 45%, II стадия – у 27%, III стадия – у 22% пациентов, перенесших COVID-19.

Забор крови был проведен однократно в период обследования. В сыворотке крови исследовались следующие цитокины: VEGFA, IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α , MCP-1. Использовались наборы для иммуноферментного анализа производства «Вектор Бест» (г. Новосибирск, Россия). В качестве контрольных значений использовались данные, предложенные в протоколе производителя.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и StatTech v. 2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Для проверки гипотезы о различии выборок групп боль-

ных использовался U-критерий Манна–Уитни. Для всех видов статистического анализа различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, к наиболее частым симптомам long-COVID относятся повышенная утомляемость, головная боль, потеря вкуса и/или обоняния, миалгии, одышка и головокружение [29–32].

Основные жалобы исследованных пациентов, перенесших COVID-19, представлены в *таблице 1*.

Таблица 1. Жалобы исследованных пациентов, перенесших COVID-19

№	Жалобы	Количество пациентов, n (%)
1	Общая слабость	149 (86,6)
2	Боли в суставах и мышцах	107 (62,2)
3	Нарушение обоняния	105 (61,0)
4	Нарушение вкуса	96 (55,8)
5	Снижение памяти	89 (51,7)
6	Одышка	87 (50,6)
7	Сердцебиение	84 (48,8)
8	Алопеция	77 (44,8)
9	Ощущение нехватки воздуха	74 (43,0)
10	Панические атаки	45 (26,2)
11	Кашель	42 (24,4)
12	Снижение зрения	14 (8,1)
13	Нарушение слуха	9 (5,2)

Возможные причины long-COVID включают остаточные повреждения, сохраняющиеся после острой фазы коронавирусной инфекции, персистенцию вируса в организме, пролонгирование системного иммунного воспаления и ухудшение течения сопутствующих заболеваний [33].

Нами оценивались уровни цитокинов в сыворотке крови у пациентов в зависимости от времени, прошедшего от перенесенного COVID-19 до осмотра: через 3–4, 5–6 и более 6 мес. Полученные данные свидетельствуют о снижении уровня провоспалительных цитокинов (VEGFA, IL-6, IL-18, MCP-1) в сыворотке крови пациентов: максимальный уровень этих биомаркеров был выявлен у пациентов через 3–4 мес, минимальный – более чем через 6 мес после COVID-19. Уменьшение уровня провоспалительных цитокинов (VEGFA, IL-6, IL-18, MCP-1) в сыворотке крови, вероятно, обусловлено уменьшением со временем выраженности воспалительного ответа на вирус SARS-CoV-2. Однако статистически значимых различий между обследованными временными группами (3–4, 5–6 и более 6 мес после COVID-19) обнаружено не было ($p > 0,05$), что может свидетельство-

вать о пролонгировании системного иммунного воспаления (рис. 1).

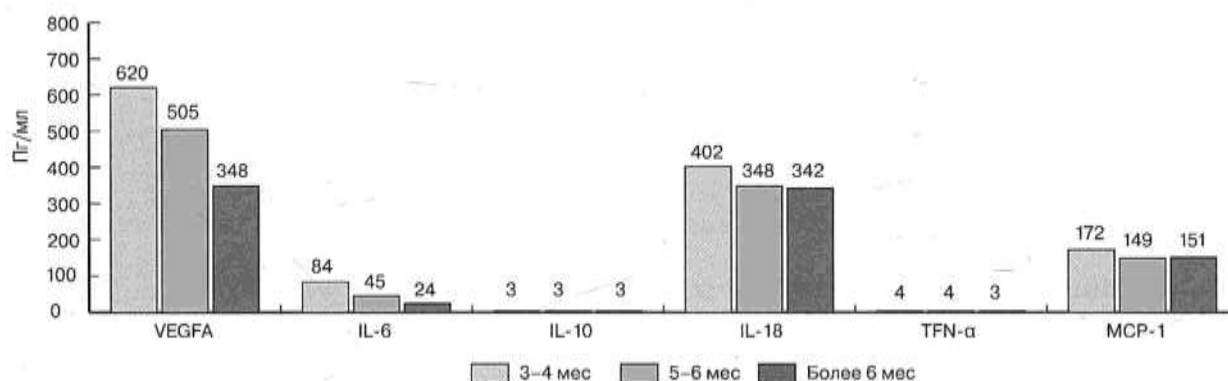
Данные нашего исследования свидетельствуют, что в остром периоде COVID-19 легкая степень тяжести заболевания наблюдалась у 75,6%, средняя – у 12,8%, тяжелая – у 11,6% пациентов. Степень тяжести течения острого периода COVID-19 определялась в соответствии временными методическими рекомендациями Минздрава России (версия 15 от 22.02.2022).

Нами выявлено нарастание уровня таких провоспалительных цитокинов, как VEGFA, IL-6, IL-18, MCP-1, в сыворотке крови пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от тяжести течения острого периода новой коронавирусной инфекции. Отмечено, что уровень этих цитокинов меньше у пациентов с легкой степенью тяжести COVID-19 и выше у больных с тяжелой степенью.

Однако статистически значимое увеличение касалось только VEGFA ($p < 0,05$; рис. 2). По данным нашего исследования, так же как и по литературным данным, выраженность воспалительной реакции с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов прямо коррелирует с объемом повреждения легких, острым респираторным дистресс-синдромом, полиорганной недостаточностью и неблагоприятным прогнозом [34, 10, 13].

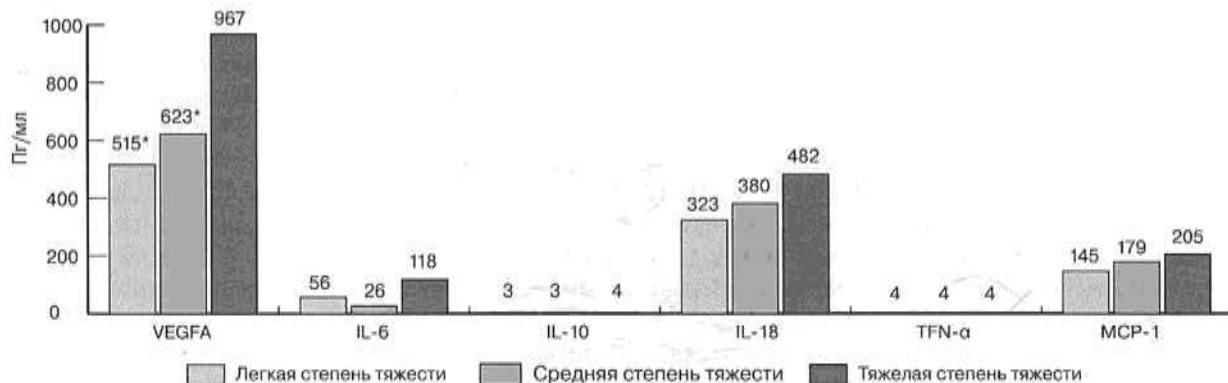
По данным нашего исследования, с увеличением возраста пациентов, перенесших COVID-19, нарастал уровень VEGFA в сыворотке крови ($p < 0,05$; рис. 3). Возможно, это связано с тем, что с возрастом повышается степень выраженности дисциркуляторных изменений, приводящих к большей стимуляции ангиогенеза посредством экспрессии VEGFA.

Рис. 1. Зависимость уровня васкулоэндотелиального фактора роста, интерлейкинов 6, 10, 18, фактора некроза опухоли-альфа, моноцитарного хемотаксического белка 1 (пг/мл) в сыворотке крови исследованных пациентов от срока давности перенесенного COVID-19



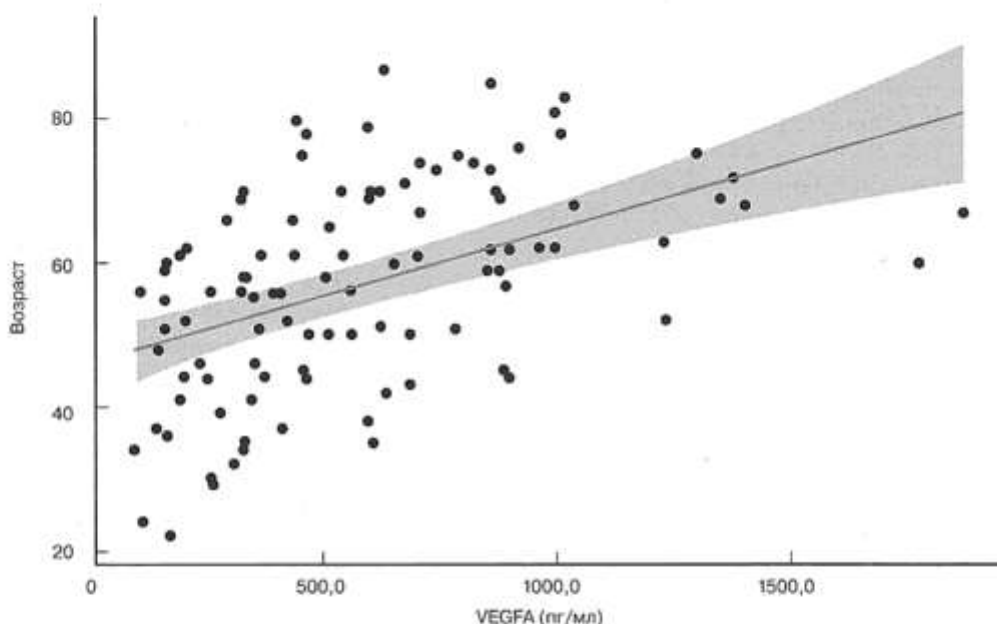
Примечание: статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).
VEGFA – васкулоэндотелиальный фактор роста; IL-6 – интерлейкин 6; IL-10 – интерлейкин 10; IL-18 – интерлейкин 18; TFN-α – фактор некроза опухоли-альфа; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок 1.

Рис. 2. Зависимость уровня васкулоэндотелиального фактора роста, интерлейкинов 6, 10, 18, фактора некроза опухоли-альфа, моноцитарного хемотаксического белка 1 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов от степени тяжести COVID-19



Примечание: * – статистически значимые различия уровня VEGFA в сыворотке крови с группой пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19 ($p < 0,05$).
VEGFA – васкулоэндотелиальный фактор роста; IL-6 – интерлейкин 6; IL-10 – интерлейкин 10; IL-18 – интерлейкин 18; TFN-α – фактор некроза опухоли-альфа; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок 1.

Рис. 3. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя «возраст» от показателя «вазculoэндотелиальный фактор роста (VEGFA)»



Примечание: различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$). VEGFA – вазculoэндотелиальный фактор роста.

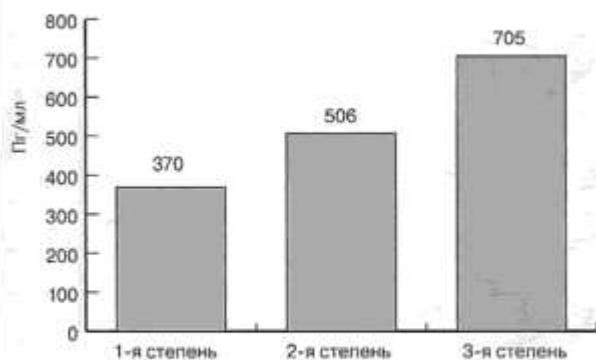
Увеличение уровня VEGFA в сыворотке крови пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от степени АГ оказалось статистически незначимо ($p > 0,05$; рис. 4). Таким образом, можно предположить, что неоангиогенез характерен для постковидного синдрома, вне зависимости от степени АГ.

По данным нашего исследования, с увеличением стадии ДЭ нарастает уровень VEGFA в сыворотке крови пациентов, перенесших COVID-19 ($p > 0,05$). При этом статистически значимые различия получены по уровню VEGFA в сыворотке крови у пациентов со II и III стадией ДЭ в сравнении с группой

пациентов без этой патологии и с I стадией заболевания ($p < 0,05$; рис. 5). Вероятно, это связано с тем, что ангиогенез выступает одним из главных патогенетических механизмов процесса адаптации вещества головного мозга к гипоксии. В зоне ишемии компенсаторно возникает индукция ангиогенеза путем экспрессии VEGFA при ДЭ [35].

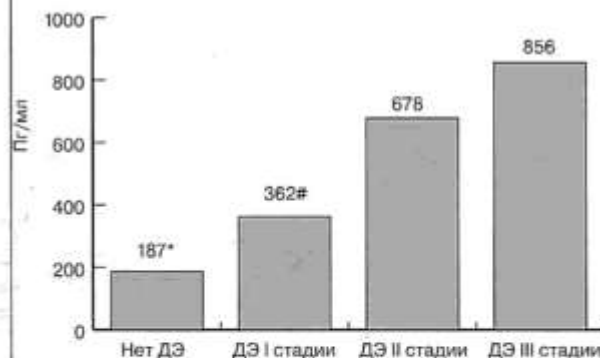
При прогрессировании ДЭ нарастают гипоксия вещества головного мозга, выраженность мелкоочаговых и диффузных изменений белого вещества

Рис. 4. Уровень вазculoэндотелиального фактора роста (VEGFA; пг/мл) в сыворотке крови пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от степени артериальной гипертензии



Примечание: статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Рис. 5. Уровень вазculoэндотелиального фактора роста (VEGFA; пг/мл) в сыворотке крови пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от наличия и стадий дисциркуляторной энцефалопатии



Примечание: * – статистически значимые различия с группой больных дисциркуляторной энцефалопатией II и III стадий ($p < 0,001$); # – статистически значимые различия с группой пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II и III стадий ($p < 0,001$). ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия.

головного мозга. Это ведет к увеличению уровня VEGFA с нарастанием стадий ДЭ, что, в свою очередь, свидетельствует о повышении активности ангиогенеза и процессов, противодействующих атеросклеротическому повреждению сосудистой стенки, усиливающих формирование эндотелиальных клеток и предотвращающих десквамацию эндотелия.

Выраженное изменение уровня VEGFA в сыворотке крови пациентов с ДЭ, перенесших COVID-19, предполагает его патогенетическую роль как в развитии воспалительной реакции, так и поддержании эндотелиальной дисфункции, модулированных гипоксическим ответом клеток на вирусную инфекцию SARS-CoV-2.

По литературным данным, в плазме крови пациентов с ДЭ выявлено значительное повышение концентрации цитокинов IL-6 и IL-18 [36], что, возможно, обусловлено нарастанием ишемии и степени выраженности эндотелиальной дисфункции с увеличением стадии ДЭ. Так, при бессимптомной церебральной или миокардиальной ишемии и гипоксии повышается уровень IL-6 [37]. Кроме того, возрастание уровня IL-6 в сыворотке крови ассоциировано с развитием ишемической болезни сердца, острых нарушений мозгового кровообращения и смертью от сердечно-сосудистых заболеваний [38, 39].

По данным нашего исследования, уровень IL-6 в сыворотке крови пациентов, перенесших COVID-19, в случае ДЭ III стадии выше, чем при I стадии этого заболевания ($p < 0,05$). Уровень IL18 в сыворотке крови пациентов, перенесших COVID-19, выше у больных ДЭ I, II, III стадий, чем у лиц без этой патологии ($p < 0,05$), при отсутствии различий между стадиями ДЭ (табл. 2).

Одним из медиаторов эндотелия служит NO, который приводит к расширению сосудов, снижению артериального давления, ингибированию агрегации тромбоцитов и окисления липопротеинов низкой плотности. Эндотелиальная NO-синтаза – один из ферментов группы NOS, которые катализируют синтез оксида азота [40]. Эндотелиальная NO-синтаза кодируется геном

NOS3. Описан ряд полиморфизмов этого гена [41, 42]. Основной мутацией, способной влиять на работу сердечно-сосудистой системы, является SNP 786T/C. Аллель С в промоторной части гена связана с низкой продукцией белка, который блокирует экспрессию NOS3 и уменьшает вазодилатацию [43, 44]. Этот генный вариант ассоциирован с АГ, острым инфарктом миокарда, спазмом коронарной артерии, ишемическим инсультом, повышенным риском атеросклероза [45, 46].

В результате нашего исследования установлено, что частота встречаемости SNP гена NOS3 786T/C была в 2 раза выше в обследованной группе пациентов с ДЭ по сравнению с европейской популяцией (рис. 6).

В норме в эндотелии сосудов постоянно происходит высвобождение NO, который оказывает вазодилатирующее, антиагрегантное и антипролиферативное действие. Нарушение метаболизма NO играет важную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции. Наличие SNP гена NOS3 786T/C связана с низкой продукцией белка, который блокирует экспрессию NOS3. Повышенная встречаемость SNP гена NOS3 786T/C в группе пациентов с ДЭ обусловлена их генетической предрасположенностью к более выраженной эндотелиальной дисфункции.

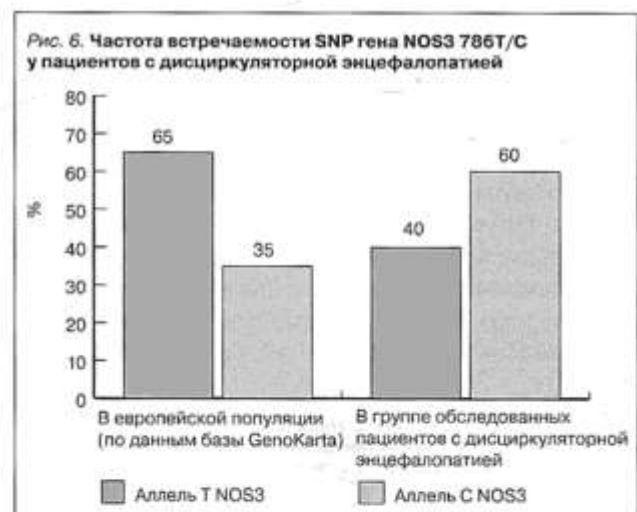


Таблица 2. Уровень интерлейкинов 6, 18 и моноцитарного хемотаксического белка 1 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от наличия и стадий дисциркуляторной энцефалопатии

Цитокин	Нет дисциркуляторной энцефалопатии	Группы пациентов		
		Дисциркуляторная энцефалопатия		
		I стадия	II стадия	III стадия
IL-6	36	36*	38	130
IL-18	87#	367	370	316
MCP-1	107	151	149	184

Примечание: * – статистически значимые различия с группой больных дисциркуляторной энцефалопатией III стадии ($p=0,004$); # – статистически значимые различия с группой больных дисциркуляторной энцефалопатией I, II, III стадий ($p < 0,05$). IL-6 – интерлейкин 6; IL-18 – интерлейкин 18; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Основными жалобами пациентов, перенесших COVID-19, в нашем исследовании были общая слабость (86,6%), боли в суставах и мышцах (62,2%), нарушение обоняния (61,0%), нарушение вкуса (55,8%). У большей части обследованных пациентов отягощен анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (у 81,4%).

2. Выявлено уменьшение уровня провоспалительных цитокинов (VEGFA, IL-6, IL-18, MCP-1) в сыворотке крови пациентов, перенесших COVID-19, по мере удаления от острого периода заболевания.

3. Чем тяжелее протекал острый период COVID-19, тем выше уровень VEGFA в сыворотке

крови пациентов на момент осмотра ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с компенсаторно возникающей стимуляцией ангиогенеза при ДЭ путем экспрессии VEGFA.

4. Среди изученных цитокинов прогностическую роль в качестве маркера эндотелиальной дисфункции продемонстрировал VEGFA. Его высокий уровень в сыворотке крови ассоциирован с возрастом больных ДЭ, перенесших COVID-19, и стадией ДЭ у них.

5. Выраженность эндотелиальной дисфункции ассоциирована с повышенной встречаемостью SNP гена NOS3 786T/C в группе пациентов с ДЭ, что может говорить о генетической предрасположенности к ней у этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Inciardi R.M Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 819–24. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.
2. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
3. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6): 683–90. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
4. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11): 1061–69. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. Erratum in: *JAMA.* 2021; 325(11): 1113.
5. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020; 81(6): e4–e6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>.
6. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020; 251(3): 228–48. <https://dx.doi.org/10.1002/path.5471>.
7. Barrantes F.J. Central nervous system targets and routes for SARS-CoV-2: Current views and new hypotheses. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11(18): 2793–803. <https://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00434>.
8. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020; 6(31): eabc5801. <https://dx.doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>.
9. Pezzini A., Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol.* 2020; 16(11): 636–44. <https://dx.doi.org/10.1038/s41582-020-0398-3>.
10. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: The interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(6): e46–47. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2).
11. Верткин А.Л., Авдеев С.Н., Ройтман Е.В. с соавт. Вопросы лечения COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений. Согласованная позиция экспертов. Профилактическая медицина. 2021; 24(4): 45–51. [Vertkin A.L., Avdeev S.N., Roitman E.V. et al. Questions of COVID-19 treatment from the position of correction of endotheliopathy and prevention of thrombotic complications. Coordinated position of experts. Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine. 2021; 24(4): 45–51 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/profmed20212404145>. EDN: MYILVR.
12. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033–34. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
13. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н. с соавт. Критический анализ концепции «цитокиновой бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021; (1): 57–68. [Bobkova S.S., Zhukov A.A., Protsenko D.N. et al. Critical analysis of «cytokine storm» concept in patients with new coronavirus infection COVID-19. Literature review. Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova = A.I. Saltanov Bulletin of Intensive Care. 2021; (1): 57–68 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21320/1818-474X-2021-1-57-68>. EDN: APFKIT.
14. Liu Y., Zhang C., Huang F. et al. Elevated plasma level of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Natl Sci Rev.* 2020; 7(6): 1003–11. <https://dx.doi.org/10.1093/nsr/nwaa037>.
15. Liu Jing, Li S., Liu Jia et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020; 55: 102763. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.
16. Al-Faraj H.A.M.H., Al-Hasnawi A.T.N., Al-Mamori M.A.A. Elevated serum levels of MCP-1 and IP-10 chemokines in patients with COVID-19 infection. *NeuroQuantology.* 2022; 20(6): 6769–79.
17. Гришаева А.А., Понежева Ж.Б., Чанышев М.Д. с соавт. Состояние цитокиновой системы у больных с тяжелой формой COVID-19. Лечащий врач. 2021; (6): 48–51. [Grishaeva A.A., Ponezheva Zh.B., Chanyshev M.D. et al. The state of the cytokine system in patients with severe COVID-19. Lechashchiy vrach = Attending Physician. 2021; (6): 48–51 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.51793/OS.2021.24.6.010>. EDN: QXGEAQ.
18. Chen Y., Wang J., Liu C. et al. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19. *Mol Med.* 2020; 26(1): 97. <https://dx.doi.org/10.1186/s10020-020-00230-x>.
19. Han H., Ma Q., Li C. et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 1123–30. <https://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1770129>.
20. Del Valle D.M., KimSchulze S., Huang H. et al. An inflammatory cytokine signature pre-dicts COVID19 severity and survival. *Nat Med.* 2020; 26(10): 1636–43. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>.

21. Liu Y., Chen D., Hou J. et al. An intercorrelated cytokine network identified at the center of cytokine storm predicted COVID-19 prognosis. *Cytokine*. 2021; 138: 155365. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155365>.
22. Chen G., Wu D.L., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020; 130(5): 2620–29. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI137244>.
23. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(1): 128–36.e4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.008>.
24. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46(5): 846–48. <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05991>.
25. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020; 130(5): 2620–29. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI137244>.
26. Zhu Z., Cai T., Fan L. et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020; 95:332–39. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.041>
27. Wan S., Yi Q., Fan S. et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol*. 2020; 189(3): 428–37. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.16659>.
28. Popa C., Netea M.G., van Riel P.L.C.M. et al. The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res*. 2007; 48(4): 751–62. <https://dx.doi.org/10.1194/jlr.R600021-JLR200>.
29. Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., Рыков М.Ю., Чичановская Л.В. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы. *Сеченовский вестник*. 2021; 12(3): 56–67. [Dolgoplov I.S., Mentkevich G.L., Rykov M.Y., Chichanovskaya L.V. Neurological disorders in patients with long COVID syndrome and methods of cell therapy for their correction: literature review. *Sechenovskiy vestnik = Bulletin of Sechenov University*. 2021; 12(3): 56–67 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67>. EDN: LDAQRR.
30. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77(6): 683–90. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
31. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708–20. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
32. Carfi A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324(6): 603–5. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
33. Nath A. Long-Haul COVID. *Neurology*. 2020; 95(13): 559–60. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000010640>.
34. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.-C. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020; 181(5): 1036–45.e9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
35. Beck H., Plate K.H. Angiogenesis after cerebral ischemia. *Acta Neuropathol*. 2009; 117(5): 481–96. <https://dx.doi.org/10.1007/s00401-009-0483-6>.
36. Конопля А.И., Ласков В.Б., Шульгинова А.А. Иммунные и оксидантные нарушения у больных с хронической ишемией мозга и их коррекция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115(11): 28–32. [Konoplya A.I., Laskov V.B., Shulginova A.A. Immune and oxidative disorders in patients with chronic brain ischemia and their correction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015; 115(11): 28–32 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20151151128-32>. EDN: VHCXBP.
37. Shinohara T., Takahashi N., Okada N. et al. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in patients with type-2 diabetes without structural heart disease. *J Clin Exp Cardiol*. 2012; 3(9): 209. <https://dx.doi.org/10.4172/2155-9880.1000209>.
38. Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G. et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: Two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med*. 2008; 5(4): 78. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050078>.
39. Tehrani D.M., Gardin J.M., Yanez D. et al. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein cholesterol with incident coronary heart disease: Cardiovascular health study. *Atherosclerosis*. 2013; 231(2): 246–51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.036>.
40. Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 17(6): 91–95. [Berezovskaya G. A., Ganyukov V.I., Karpenko M.A. Restenosis and thrombosis inside the stent: pathogenetic mechanisms of development and prognostic markers. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2012; 17(6): 91–95 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2012-6-91-95>. EDN: PJOIDF.
41. Naber C.K., Frey U.H., Oldenburg O. et al. Relevance of the NOS3 T-786C and Glu298Asp variants in the endothelial nitric oxide synthase gene for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man. *Basic Res Cardiol*. 2005; 100(5): 453–60. <https://dx.doi.org/10.1007/s00395-005-0530-y>.
42. Куба А.А., Никонова Ю.М., Феликсова О.М. с соавт. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; [3]: 19. [Kuba A.A., Nikonova N.M., Feliksova O.M. et al. Association of genetic polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene with cardio-vascular pathology. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2015; [3]: 19 [In Russ.]]. EDN: TYSGSJ.
43. Dosenko V.E., Zagoriy V.Y., Haytovich N.V. et al. Allelic polymorphism of endothelial NO-synthase gene and its functional manifestations. *Acta Biochim Pol*. 2006; 53(2): 299–302.
44. Yaghoubi A.R., Khaki-Khatibi F. T-786C single-nucleotide polymorphism (SNP) of endothelial nitric oxide synthase gene and serum level of vascular endothelial relaxant factor (VERF) in nondiabetic patients with coronary artery disease. *African J Biotechnol*. 2012; 11(93): 15945–49.
45. Cruz-Gonzalez I., Corra E., Sanchez-Ledesma M. et al. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: A prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2009; 9: 35. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-9-35>.
46. Страмбовская Н.Н., Витковский Ю.А., Смоляков Ю.Н. с соавт. Ишемический инсульт – заболевание с высокой степенью генетической предрасположенности. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019; [1]: 91–101. [Strambovskaaya N.N., Vitkovskiy Yu.A., Smolyakov Yu.N. et al. Ischemic stroke – a disease with a high degree of genetic predisposition. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = Transbaikal Medical Bulletin*. 2019; [1]: 91–101 [In Russ.]]. https://dx.doi.org/10.52485/19986173_2019_1_91. EDN: AXSBMR.

Поступила/Received: 09.01.2023

Принята в печать/Accepted: 09.06.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Виктор Владимирович Машин, д.м.н., профессор, зав кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 4321017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. E-mail: victor_mashin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>

Динара Ришатовна Долгова, к.б.н., доцент кафедры физиологии и патофизиологии, директор Научно-исследовательского медико-биологического центра ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 4321017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. E-mail: dolgova.dinara@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5475-7031>

Людмила Анатольевна Белова, д.м.н., профессор, декан медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 4321017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. E-mail: labelova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>

Елена Юрьевна Котова, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 4321017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. E-mail: ko-tovaty@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2293-3183>

Ландыш Раилевна Круглова, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 4321017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. E-mail: lali.04@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9665-6915>

Анастасия Павловна Статенина, студентка медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры (группа ЛД-0-19/3) ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 4321017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. E-mail: nastya.statenina@mail.ru

Андрей Александрович Козин, студент медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры (группа ЛД-0-17/6) ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 4321017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. E-mail: supervaclove@gmail.ru

Румия Рамильевна Исрафилова, студентка медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры (группа ЛД-0-18/9) ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 4321017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. E-mail: israfilovarr@gmail.ru

Дарья Константиновна Мартынова, студентка медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры (группа ЛД-0-18/11) ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 4321017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. E-mail: martynova.daria2000@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Viktor V. Mashin, MD, professor, head of the Department of neurology, neurosurgery and medical rehabilitation, Ulyanovsk State University. Address: 4321017, Ulyanovsk, 42 L. Tolstogo Str. E-mail: victor_mashin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>

Dinara R. Dolgova, PhD in Biological Sciences, associate professor of the Department of physiology and pathophysiology, director of Scientific research physcobiological center, Ulyanovsk State University. Address: 4321017, Ulyanovsk, 42 L. Tolstogo Str. E-mail: dolgova.dinara@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5475-7031>

Lyudmila A. Belova, MD, professor, dean of the Faculty of medicine of the Institute of medicine, ecology and physical culture, Ulyanovsk State University. Address: 4321017, Ulyanovsk, 42 L. Tolstogo Str. E-mail: labelova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>

Elena Yu. Kotova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical rehabilitation, Ulyanovsk State University. Address: 4321017, Ulyanovsk, 42 L. Tolstogo Str. E-mail: ko-tovaty@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2293-3183>

Landysh R. Kruglova, postgraduate student of the Department of neurology, neurosurgery and medical rehabilitation, Ulyanovsk State University. Address: 4321017, Ulyanovsk, 42 L. Tolstogo Str. E-mail: lali.04@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9665-6915>

Anastasia P. Statenina, student of the Faculty of medicine named after T.Z. Biktimirov of the Institute of medicine, ecology and physical culture (group LD-0-19/3), Ulyanovsk State University. Address: 4321017, Ulyanovsk, 42 L. Tolstogo Str. E-mail: nastya.statenina@mail.ru

Andrey A. Kozin, student of the Faculty of medicine named after T.Z. Biktimirov of the Institute of medicine, ecology and physical culture (group LD-0-17/6), Ulyanovsk State University. Address: 4321017, Ulyanovsk, 42 L. Tolstogo Str. E-mail: supervaclove@gmail.ru

Rumiya R. Israfilova, student of the Faculty of medicine named after T.Z. Biktimirov of the Institute of medicine, ecology and physical culture (group LD-0-18/9), Ulyanovsk State University. Address: 4321017, Ulyanovsk, 42 L. Tolstogo Str. E-mail: israfilovarr@gmail.ru

Daria K. Martynova, student of the Faculty of medicine named after T.Z. Biktimirov of the Institute of medicine, ecology and physical culture (group LD-0-18/11), Ulyanovsk State University. Address: 4321017, Ulyanovsk, 42 L. Tolstogo Str. E-mail: martynova.daria2000@yandex.ru

©Д.М. Плотников, В.М. Алифирова, С.Г. Антипова, Н.Ю. Ромадина, 2023

ИНСУЛЬТ КАК «МАСКА» ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Д.М. ПЛОТНИКОВ^{1,2}, В.М. АЛИФИРОВА¹, С.Г. АНТИПОВА², Н.Ю. РОМАДИНА²¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск
²ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»

Аннотация. Острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – два наиболее тяжелых заболевания сердечно-сосудистой системы, которые сопровождаются самой высокой летальностью. Опасность неблагоприятного исходакратно возрастает, когда имеют место признаки и инфаркта миокарда, и инсульта. Однако далеко не всегда, даже при наличии специфической клиники, они оба действительно имеются у пациентов: с одной стороны, клинические, инструментальные и лабораторные признаки инфаркта миокарда могут выявляться у пациентов с инсультом, с другой – и клиника церебрального инсульта может явиться «маской» острого инфаркта миокарда (так называемая церебральная форма инфаркта). Настоящее исследование посвящено именно этой форме инфаркта миокарда: проанализированы летальные клинические случаи, когда пациенты поступали с явными признаками инсульта в Региональный сосудистый центр для больных с ОНМК Томской областной клинической больницы, у которых при патологоанатомическом исследовании верифицировался острый инфаркт миокарда, а подтверждения диагноза ишемического инсульта выявлено не было.

Цель – изучить особенности клиники, лабораторных и инструментальных исследований пациентов, у которых клиника ишемического инсульта явилась «маской» инфаркта миокарда.

Материал и методы. Проанализированы истории болезни и результаты патологоанатомических исследований 50 пациентов, соответствовавших критериям отбора.

Результаты. На основании проведенного ретроспективного исследования были выявлены типичные диагностические ошибки и определены наиболее специфические клинические, лабораторные и инструментальные признаки церебральной формы инфаркта миокарда.

Заключение. Учет наиболее типичных клинических, инструментальных и лабораторных признаков у пациентов с клиникой инсульта может позволить более уверенно дифференцировать два самых тяжелых заболевания сердечно-сосудистой системы – острый инфаркт миокарда и ишемический инсульт. Это может способствовать более оперативной и своевременной лечебной тактике, что даст пациентам шанс на проведение специализированных методов их лечения.

Ключевые слова: церебральная форма инфаркта миокарда, псевдоинсульт, ишемический инсульт.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Д.М. Плотников, В.М. Алифирова, С.Г. Антипова, Н.Ю. Ромадина. Инсульт как «маска» острого инфаркта миокарда.

Терапия. 2023; 9(5): 16–24.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.16-24>

BRAIN STROKE AS A «MASK» OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

PLOTNIKOV D.M.^{1,2}, ALIFIROVA V.M.¹, ANTIPOVA S.G.², ROMADINA N.YU.²¹Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Tomsk²Tomsk Regional Clinical Hospital

Abstract. Acute myocardial infarction and acute cerebrovascular accident (ACV) are the two most severe diseases of the cardiovascular system, which are accompanied by the highest mortality. The risk of a poor outcome increases exponentially when there are signs of both myocardial infarction and stroke. However, even if there is a specific clinic, both of them are not always really present in patients: on the one hand, clinical, instrumental and laboratory signs of myocardial infarction can

be detected in patients with a stroke, on the other hand, a cerebral stroke clinic can be a «mask» of an acute infarction myocardium (so-called cerebral form of a heart attack). The present study is dedicated to this particular form of myocardial infarction: we analyzed lethal clinical cases when patients were admitted with obvious signs of stroke to the Regional vascular center for CVA patients of Tomsk regional clinical hospital. During pathoanatomical examination the acute myocardial infarction was verified in them, but was no confirmation of ischemic stroke diagnosis.

The aim: to study the features of clinic, laboratory and instrumental studies of patients having ischemic stroke clinic as a «mask» of myocardial infarction.

Material and methods. Case histories and results of post-mortem examinations of 50 patients who met the selection criteria were analyzed.

Results. On the ground of a retrospective study, typical diagnostic pitfalls were found and the most specific clinical, laboratory and instrumental signs of the cerebral form of myocardial infarction were identified.

Conclusion. Taking into account the most typical clinical, instrumental and laboratory signs in patients with a brain stroke clinic may allow more confident differentiation of the two most severe diseases of the cardiovascular system – acute myocardial infarction and ischemic brain stroke. This may contribute to more rapid and timely treatment tactics, which will give patients a chance for specialized treatment methods for their curaton.

Key words: cerebral form of myocardial infarction, pseudo-stroke, ischemic brain stroke.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Plotnikov D.M., Alifirova V.M., Antipova S.G., Romadina N.Yu. Brain stroke as a «mask» of acute myocardial infarction.

Therapy. 2023; 9(5): 16–24.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.16-24>

ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового и коронарного кровообращения – два самых тяжелых заболевания сердечно-сосудистой системы. Несмотря на некоторые общие факторы риска, причины, звенья патогенеза и подходы к терапии, они находятся в достаточно сложной взаимосвязи друг с другом. Не вызывает сомнения вклад кардиальной патологии в развитие ишемического инсульта: одним из самых частых его подтипов является кардиоэмболический. Кроме того, при остром инфаркте миокарда, пароксизме фибрилляции предсердий или иной острой патологии сердца, ведущей к падению системного артериального давления (АД), может возникнуть гемодинамический подтип ишемического инсульта [1]. О сложностях дифференциальной диагностики этих двух состояний говорили уже более 40 лет назад [2], однако создание специализированных сосудистых центров, определение четких алгоритмов диагностики и лечения [3], введение в рутинную практику экстренной нейровизуализации, аппаратов ультразвукового исследования (УЗИ) экспертного класса, автоматизированных систем лабораторной диагностики не упростили задачи клинициста в этой части ургентной терапии [4].

В последние годы появилось много исследований цереброкардиального синдрома – состояния, когда на фоне острой церебральной патологии возникают инфарктоподобные изменения, которые нужно отличать от инфаркта миокарда [5]. Значительно меньше сообщений об обратной ситу-

ации – сосудистой мозговой недостаточности при остром инфаркте миокарда. Это состояние даже по-разному называется специалистами: кардиологами – «церебральная форма инфаркта миокарда» в ряду его атипичных форм [6, 7], а неврологами – «псевдоинсульт» [2, 8]. Встречаются и другие названия этих же состояний: «кардиocereбральный синдром» [9], в англоязычной литературе – «имитаторы инсульта» (strokemimics) [10], правда, инфаркты миокарда чаще всего не входят в этот список состояний-имитаторов. Именно этой проблеме было посвящено настоящее исследование.

Цель – изучить особенности клиники, лабораторных и инструментальных исследований пациентов, у которых клиника ишемического инсульта явилась «маской» инфаркта миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ летальных клинических случаев пациентов, поступивших в Региональный сосудистый центр (РСЦ) для больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» в 2016–2023 гг.

Критерии выбора (включения)

1. Клиника инсульта, включающая наличие яркой очаговой неврологической симптоматики при поступлении в стационар, или однозначные указания на нее в дебюте заболевания в случае поступления уже в крайне тяжелом состоянии, т.е. с преобладанием общемозговой симптоматики.

2. Летальный исход, наступивший в срок не более 2 сут (чаще всего несколько часов).

3. Выявление макроскопических и микроскопических признаков острого инфаркта миокарда при патологоанатомическом исследовании.

4. Отсутствие признаков острого инсульта при патологоанатомическом исследовании.

Критерии исключения

1. Нелетальные случаи.

2. Летальные случаи, когда не было проведено патологоанатомическое исследование.

3. Отсутствие клиники инсульта.

4. Наличие подтверждения одновременно и инфаркта миокарда, и церебрального инсульта при патологоанатомическом исследовании.

5. Наличие подтверждения инсульта при патологоанатомическом исследовании.

6. Отсутствие признаков инфаркта миокарда при патологоанатомическом исследовании.

7. Случаи, когда клиника инфаркта миокарда развилась более чем через двое суток после госпитализации по поводу инсульта.

Случаев, отвечающих вышеуказанным критериям, было немного – 50 за 8 лет. В некоторых из них не удалось полностью оценить анамнез; из-за краткости пребывания не всем пациентам были выполнены необходимые лабораторные и инструментальные исследования; в некоторых же случаях отсутствовали данные по микроскопическому исследованию. Из-за этого адекватный статистический анализ не представляется возможным. Однако даже по имеющимся данным можно оценить наиболее типичные особенности анамнеза, клиники, результаты исследований и анализов у выбранной группы пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анамнез. При анализе паспортных и анамнестических данных у этой группы пациентов обращает на себя внимание их средний возраст – 74,4 года. 24 пациента (почти половина) были старше 80 лет. Это на 3,4 года больше среднего возраста всех умерших в РСЦ (он составляет около 71 года в течение уже нескольких лет) и значительно выше возраста всех поступивших в РСЦ (67,5 лет). Это согласуется с литературными данными, авторы которых почти всегда отмечают рост атипичных форм острого инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста [6–8]. Это не удивительно, так как с увеличением возраста «накапливается багаж» хронических или перенесенных острых заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы.

По половому составу анализируемая группа распределилась практически поровну: 23 мужчины и 27 женщин, т.е. явной гендерной диспропорции выявлено не было, хотя в литературе есть упоминания о преобладании женщин в группе

с церебральной формой инфаркта миокарда [6]. Гипертоническая болезнь была диагностирована практически у всех пациентов, кроме тех, у кого сбор анамнеза был невозможен и отсутствовали данные по этому поводу в архиве медицинской информационной системы БАРС. У 11 пациентов (22%) в анамнезе были указания на перенесенный инфаркт миокарда, у 11 – на мерцательную аритмию, 12 перенесли инсульт. Указания на сахарный диабет имелись у 12 пациентов. Другие тяжелые соматические заболевания (онкологические, желудочно-кишечные, пневмония, анемия) и дегенеративные (болезнь Паркинсона, деменция) отмечались еще в 13 случаях. Таким образом, очевидно, что данная выборка представляет собой наиболее тяжелую группу коморбидных пациентов, что также согласуется с литературными данными.

Время от первых симптомов до госпитализации составило в среднем 14 ч, 40 пациентов (80%) были доставлены в течение первых суток после ухудшения их состояния. Это говорит о достаточно остром начале заболевания, но не дает возможности дифференцировать конкретный вид острой патологии: и острый инфаркт миокарда, и инсульт, и еще многие заболевания имеют острое начало. У половины пациентов (n=25) в дебюте заболевания была полная или частичная утрата сознания, а характерные для острого коронарного синдрома жалобы наблюдались только у одного пациента. Артериальная гипотензия была выявлена у 6 пациентов, одышка – у 3, после клинической смерти и успешных реанимационных мероприятий в РСЦ для больных с ОНМК были доставлены 4 пациента. Вместе с тем очаговая неврологическая симптоматика на догоспитальном этапе определялась у 32 пациентов (64%): левосторонний гемипарез был выявлен у 14, правосторонний – у 14, нарушения речи – у 13 (причем только в 5 случаях расстройства речи сочетались с правосторонним гемипарезом и всего в 2 – с расстройством сознания), другие неврологические симптомы – еще в 3 случаях.

Объективный статус при поступлении. При поступлении ясное сознание было только у 5 пациентов, средний балл по Шкале комы Глазго (ШКГ) составил 11,3, что соответствует глубокому оглушению. В глубокой и терминальной коме (3–6 баллов по ШКГ) доставлено 6 пациентов. У остальных была возможность прямо или косвенно оценить очаговую неврологическую симптоматику – она была выявлена у 21 пациента (почти у половины, находящихся в сознании, сопоре или поверхностной коме). Из них гемипарезы были определены у 12 пациентов слева, у 9 – справа, нарушения речи – у 11 человек, причем в 8 случаях они выявлялись в сочетании с правосторонним гемипарезом, в 3 – с левосторонним. Другие неврологические симптомы (парез зрения, глазодвигательные расстройства, асимметрия

лица) были обнаружены еще в 11 случаях. Средний балл по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) составил в этой группе 17,7 баллов, а в общей группе, включая крайне тяжелых, – 19,6 баллов; это соответствует грубой неврологической симптоматике, или тяжелому инсульту.

Обследование при поступлении. Согласно Порядку [3] и клиническим рекомендациям [11], все поступающие пациенты с подозрением на ОНМК проходят компьютерную томографию (КТ) головного мозга. Она была выполнена у 49 пациентов (у одного проводились реанимационные мероприятия уже при поступлении). Признаков внутричерепного кровоизлияния не было выявлено ни у одного, у 32 пациентов не было обнаружено никаких очаговых изменений вещества головного мозга. Признаки хронической ишемии мозга (расширение желудочковой системы, углубление конвекситальных борозд, лейкоареоз) были установлены практически у всех пациентов. В 11 случаях были выявлены признаки кистозно-глиозных изменений вещества головного мозга как остаточных явлений перенесенных ранее инсультов. Следует напомнить, что признаки ишемического инсульта в первые часы после его начала на нативной КТ чаще всего не обнаруживаются, поэтому их отсутствие не служит основанием для исключения диагноза ишемического инсульта [8, 11]. Отдельное внимание на себя обращает выявление в 9 случаях (18,4%) очагов, похожих на ишемические и топически соответствующие клиническим проявлениям неврологической симптоматики. Их значительное число исключает случайные единичные ошибки радиолога. Зная, что ни у одного из пациентов этой группы не было обнаружено макроскопических и микроскопических признаков острого ишемического поражения мозга при патологоанатомическом исследовании, этот факт вызывает множество вопросов и требует отдельного обсуждения. Самое простое объяснение этого феномена: *Qui quaerit, reperit* (лат. «Кто ищет – находит»).

В 5 случаях КТ головного мозга проводилось повторно за первые-вторые сутки, в 4 из них было подтверждено отсутствие ишемических очагов, а в одном – выявленный при поступлении ишемический очаг.

Электрокардиография (ЭКГ) также входит в обязательный набор исследований при поступлении [3], однако в 14 случаях проанализировать ее результаты не удалось. Тахикардия была установлена в 14 случаях (38,9%), фибрилляция предсердий – еще в 14, признаки повышенной нагрузки на левый желудочек – в 11 (30,6%), блокада левой ножки пучка Гиса и ее ветвей – в 7 (19,4%), правой – в 5 (13,9%), нарушение процессов реполяризации и диффузные изменения миокарда желудочков – в 4 (11,1%), экстрасистолия – в 2. Признаки

постинфарктного кардиосклероза (рубцовых изменений) были выявлены у 9 пациентов, а признаки острого нарушения коронарного кровообращения (ОНКК) в виде характерного подъема или депрессии сегмента ST – еще у 9 больных (у 3 из них – на фоне рубцовых изменений). Это составило лишь четверть всех пациентов. Учитывая это, а также то, что и при тяжелом инсульте у большинства пациентов регистрируются изменения на ЭКГ [5], этот метод исследования не является решающим в дифференциально-диагностическом процессе.

Эхокардиография (ЭхоКГ) также входит в обязательный набор исследований при инсульте, но Порядком [3] не регламентирована хронометрия ее проведения. Чаще всего она проводится вместе с обязательным УЗИ сосудов шеи в течение первых 3 ч после поступления. Это исследование было выполнено 34 пациентам (остальные 16 либо были в крайне тяжелом состоянии в процессе проведения реанимационных мероприятий, либо умерли раньше трех часов). Локальная гипокинезия миокарда была обнаружена в 18 случаях (более чем у половины), причем только в 3 случаях эти изменения были у пациентов с признаками ОНКК по ЭКГ, в 1 – с рубцовыми изменениями по ЭКГ, и еще в 2 случаях на ЭКГ регистрировались и признаки ОНКК, и рубцовых изменений. Еще у 4 пациентов с выявленной локальной гипокинезией без признаков ОНКК и рубцов по ЭКГ фиксировались признаки блокады левой ножки (2) и правой ножки (2) пучка Гиса. Таким образом, в 12 случаях ЭхоКГ была единственным инструментальным способом верификации острой коронарной патологии, и только в одном случае выявленные на ЭКГ признаки ОНКК не нашли своего подтверждения на ЭхоКГ.

Лабораторные анализы выявили у большинства пациентов признаки неспецифической катехоламиновой реакции в виде лейкоцитоза и гипергликемии, а также отклонения, характерные для преморбидной или сопутствующей соматической патологии: анемия (5), дисэлектролитемия (3) и др. Повышение кардиоспецифических маркеров было выявлено в 6 случаях, однако эти исследования проводятся только по показаниям – при подозрении на острый коронарный синдром (ОКС), а оно было далеко не во всех случаях. Специфичность этого метода диагностики снижает тот факт, что их повышение описано и при остром инсульте [5, 9, 12], а также при другой тяжелой соматической патологии. Интересно, что соответствующие ОНКК изменения у пациентов с повышением ферментов были только у двух пациентов по данным ЭКГ и у одного – по данным ЭхоКГ.

Признаки отека легких по результатам рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) или КТ ОГК были выявлены в 7 случаях, гидроторакса – еще в 8. Таким образом, почти в трети случаев имели место признаки левожелудочковой недо-

статочности (условно острой в случае отека легких и хронической в случае гидроторакса).

Кардиологом не было осмотрено 16 пациентов, остальные больные были проконсультированы этим специалистом. Из осмотренных 34 пациентов кардиолог поставил диагноз ОКС или острый инфаркт миокарда только в 5 случаях (2 — на основании данных ЭКГ и ЭхоКГ, в 1 случае были повышены кардиоспецифические маркеры, в 1 — только по данным ЭКГ).

Танатогенез. Смерть пациентов наступала в среднем через 17,3 ч после поступления. 7 пациентов (14%) прожили менее 4 ч после госпитализации; это была наиболее тяжелая группа, которой практически сразу после поступления проводились реанимационные мероприятия, она же оказалась наименее обследованной. Стойкое снижение АД, требующее введения вазопрессоров, фиксировалось в 18 случаях (36%). В 14 случаях (28%) смерть произошла вследствие внезапной остановки сердечной деятельности. Этот вид смерти не совсем характерен для отека мозга с дислокацией в большое затылочное отверстие: в этом случае последовательно и в течение нескольких часов или суток происходит угнетение сознания, артериальная гипертензия в сочетании с брадикардией и нарушением функции внешнего дыхания (триада Кушинга [13]); только в терминальной стадии фиксируется артериальная гипотензия. Средний койко-день всех умерших пациентов с ОНМК в РСЦ составил в 2022 г. 8,5 койко-дней, что явно больше исследуемой группы.

Клинический диагноз. На основании имевшихся анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных формировался посмертный диагноз. В 22 случаях (44%) основной патологией был установлен диагноз ишемического инсульта, а диагноз инфаркта миокарда не был установлен. В 5 случаях неврологом был выставлен основным диагнозом только инфаркт миокарда, а инсульта — нет (в двух случаях на основании характерных изменений ЭКГ, в одном — ЭхоКГ, и только в одном случае после консультации кардиолога). В остальных 23 случаях был установлен комбинированный основной диагноз, где конкурирующими заболеваниями были указаны ишемический инсульт и острый инфаркт миокарда (из них только в 4 случаях этот диагноз был поставлен кардиологом). Основанием для такой формулировки чаще всего являлась клиника мозгового инсульта и характерный для инфаркта миокарда быстрый и внезапный летальный исход вследствие остановки сердца при отсутствии признаков злокачественного отека мозга.

Патологоанатомические исследования. Как следует из критериев выборки, во всех случаях при патологоанатомическом исследовании был установлен диагноз острого инфаркта миокарда, а макро-

скопических признаков инсульта при аутопсии и микроскопических признаков инфаркта мозга при гистологическом исследовании выявлено не было. В 4 случаях были обнаружены кистозно-глиозные изменения ткани мозга вследствие перенесенных инсультов, еще в 6 случаях — рубцовые изменения миокарда левого желудочка. Почти во всех случаях при гистологическом исследовании головного мозга наблюдались гистологические признаки его хронической ишемии.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕРА

Пациентка Т., 80 лет, поступила в РСЦ 24.04.2023 в экстренном порядке в тяжелом состоянии.

Данные архива медицинской информационной системы БАРС о заболеваниях, которыми ранее страдала пациентка и по поводу которых наблюдалась у специалистов по месту жительства: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения, функциональный класс (ФК) II, постоянная форма фибрилляции предсердий неуточненной давности, хроническая ишемия мозга, синдром Паркинсона, когнитивные расстройства, глаукома (грубое снижение остроты зрения, по поводу чего инвалид 2-й группы), хронический холецистит, полиостеоартроз суставов нижних конечностей с контрактурами. Из лекарственных средств пациента принимала ацетилсалициловую кислоту + магния оксид и метопролол. В течение нескольких месяцев примерно раз в неделю у пациентки бывали эпизоды с потерей сознания («трясло, закатывала глаза»), но по этому поводу она обследовалась, и причина установлена не была. По совокупности вышеперечисленной патологии за последние полгода пациентка не вставала, уход осуществляли родственники. В течение двух дней до обращения у нее нарастала общая слабость, стала заторможенной, не принимала пищу и воду. Вызов бригады скорой помощи в связи с нарушением сознания. На адресе уровень сознания — сопор, АД 70/40 мм рт.ст., SpO₂ 93%; были назначены инфузионная терапия, вазопрессоры, инсуффляция увлажненного кислорода. В неврологическом статусе были выявлены ротация головы и взора влево, отсутствие речи и движений в правых конечностях, в связи с чем пациентка была доставлена в РСЦ для лечения больных с ОНМК с подозрением на инсульт.

При поступлении АД равнялось 100/60 мм рт.ст., угнетение сознания сохранялось на уровне сопора, показатель по шкале Глазго составил 10 баллов. Продуктивному контакту пациентка была не доступна, отмечались ротация взора и головы влево, в правых конечностях — гипотония и отсутствие движений на болевые раздражители, симптом Бабинского справа. Показатель по шкале NIHSS — 32 балла.

Данные ЭКГ: ритм фибрилляции предсердий, тахисистолическая форма, средняя частота сокращений желудочков 92/мин, 2 желудочковые экстрасистолы. Нормальное положение электрической оси сердца. Снижение амплитуды зубцов комплекса QRS в стандартных и усиленных отведениях. Отдельные признаки нагрузки на правый желудочек. Локальное нарушение внутрижелудочковой проводимости. Признаки рубцовых изменений переднеперегородочной стенки, области верхушки левого желудочка. Неспецифическое нарушение реполяризации нижней стенки левого желудочка (зубец T слабоотрицательный, на изолинии).

Данные КТ головного мозга: в теменной доле парасагиттально определяется участок пониженной плотности, с нечеткими контурами, размером 20×18 мм. Участки глиозных изменений в лобной доле слева, паравентрикулярно с двух сторон. Снижение плотности мозгового вещества головного мозга, перивентрикулярный лейкоареоз. Симметрично неравномерно расширены ликворные пространства: боковые и третий желудочки, конвекситальные борозды углублены. Заключение: признаки хронической ишемии мозга и участок ишемии в теменной доле слева (рис. 1).

С диагнозом «ишемический инсульт в системе средней мозговой артерии» слева пациентка была госпитализирована в отделение анестезиологии и реанимации РСЦ, где ей была продолжена интенсивная базисная терапия.

ЭхоКГ была проведена через 3 ч после поступления: стенки аорты значительно склерозированы, створки клапанов уплотнены, кальцинированы. Умеренный аортальный стеноз со средним градиентом 26 мм рт.ст. Симметричная гипертрофия левого желудочка. Общая сократимость снижена, фракция выброса 51%. Выраженная дилатация полостей обоих предсердий. Повышение систолического давления в правом желудочке до 38 мм рт.ст. Участков

гипокинезии не выявлено. Перикард в норме, жидкости нет.

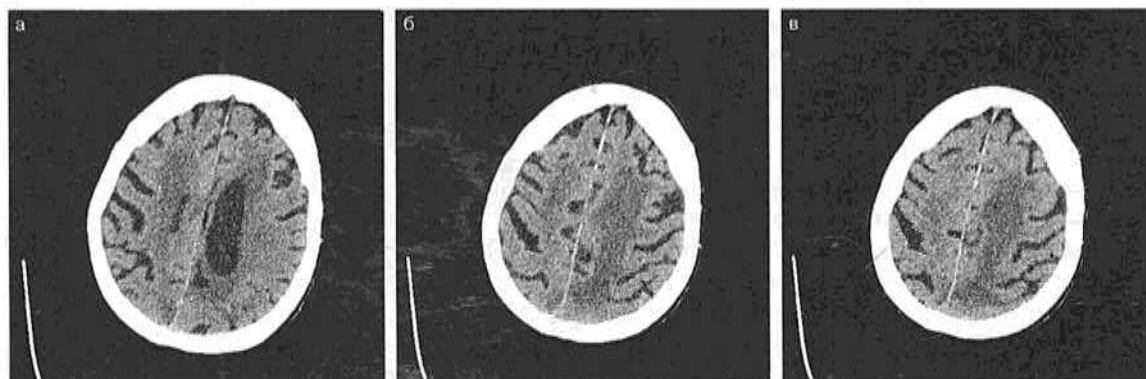
Данные рентгенографии органов грудной клетки: легочный рисунок умеренно усилен в прикорневых отделах за счет сосудистого компонента, деформирован за счет диффузного пневмофиброза. Признаков инфильтрации легочной ткани не выявлено.

Данные лабораторных анализов: гипергликемия (10,3 ммоль/л); повышение уровня азотистых шлаков: креатинин – 323,6 мкмоль/л, мочевины – 41,6 ммоль/л; снижение общего белка до 53,7 г/л и альбуминов до 21,6 г/л; умеренная гипернатриемия (до 149,6 ммоль/л) и гиперкалиемия (до 6,0 ммоль/л); повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 45,9 Е/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 116,1 Е/л; свертывающая система (протромбиновый индекс, протромбиновое время, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время) в пределах нормы; показатели красной крови также в пределах нормы (эритроциты – $4,02 \times 10^{12}/л$), лейкоцитоза нет ($5,74 \times 10^9/л$). Повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 20 мм/ч. Снижение уровня тромбоцитов до $34 \times 10^9/л$. Дисэлектролитемия и гипопротейнемия трактовались как проявления алиментарной недостаточности и гиповолемии, повышение СОЭ и гипергликемия – как закономерная катехоламинавая реакция, повышение азотистых шлаков – в рамках нефросклероза.

Пациентка была осмотрена кардиологом, сформулирован фоновый диагноз, признаков ОКС выявлено не было, в связи с чем не имелось и показаний для исследования кардиоспецифических маркеров.

Состояние пациентки сохранялось тяжелым: уровень сознания – сопор, дыхание самостоятельное, эпизодов десатурации не было, ЭКГ по монитору – фибрилляция предсердий, АД на уровне

Рис. 1. Компьютерная томография (КТ) головного мозга пациентки Т.: 1а – срез на уровне боковых желудочков; 1б, 1в – срезы выше боковых желудочков



Примечание: на КТ головного мозга – признаки атрофии мозга, асимметричного лейкоареоза, кистозно-глиозных изменений, которые описаны как признаки острого ишемического повреждения левой теменной доли. Возможно, такому заключению способствовала асимметричная укладка.

90/60 мм рт.ст., несмотря на вазопрессорную поддержку и волемическую нагрузку.

Через 4,5 ч после поступления у пациентки произошла внезапная остановка сердечной деятельности, мероприятия сердечно-легочной реанимации, выполненные в полном объеме в течение 30 мин, не дали эффекта, биологическая смерть пациентки была зафиксирована через 5 ч после поступления.

Посмертный диагноз: ишемический инсульт в системе средней мозговой артерии слева от 24.04.2023, кардиоэмболический подтип, правосторонняя гемиплегия. Фоновое заболевание: ИБС, постинфарктный кардиосклероз неуточненной давности, постоянная форма фибрилляции предсердий, нормо-тахиформа, хроническая сердечная недостаточность 2А, гипертоническая болезнь III стадии, дислипидемия, атеросклероз сонных артерий, аорты, клапанов, нефроангиосклероз, хроническая болезнь почек (по KDIGO) С 5 (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕП 11 мл/мин/1,73м²). Осложнение: отек головного мозга, вклинение в большое затылочное отверстие.

Реанимационные мероприятия: искусственная вентиляция легких (ИВЛ) мехом Амбу, непрямой массаж сердца, фармакоподдержка – адреналин 0,1% 6 мл.

Причина смерти: отек мозга.

Таким образом, учитывая наличие четкой очаговой неврологической симптоматики поражения левого полушария, данные КТ головного мозга, клинический диагноз ишемического инсульта не вызывал сомнения. Низкое АД в дебюте заболевания, при поступлении и за весь период наблюдения можно было объяснить гиповолемией, а быстрый летальный исход – массивным поражением мозговой ткани (описанный небольшой очаг мог быть только первым проявлением злокачественной полушарной ишемии).

На аутопсии: макроскопически признаков острого ишемического или геморрагического повреждения мозга не выявлено, миокард по передней стенке – с признаками ишемии (участок неравномерного кровенаполнения по передней стенке левого желудочка с мелкими линейными участками миокарда красновато-серого цвета), более характерными для острого периода инфаркта миокарда (рис. 2). Признаки атеросклероза всех коронарных артерий и окклюзии передней нисходящей артерии. На микропрепаратах – передней стенки левого желудочка видны мелкие и крупные участки некроза и кардиомиоцитов с перифокальными диapedезными кровонзлияниями в строму и инфильтрацией единичными лейкоцитами; прилегающие сосуды паретически расширены и резко полнокровны, что характерно для инфаркта миокарда давностью 12–24 ч (рис. 3). Гистологическое исследование головного мозга: дистрофические изменения нейронов, утолщение, склероз и кальциноз стенок сосудов, паретическое расширение сосудов, периваскулярно – участки энцефалолиза. Морфологических признаков инфаркта мозга не выявлено (рис. 4).

Рис. 2. Данные аутопсии сердца пациентки Т.



Примечание: виден участок ишемизации передней стенки миокарда бледно-коричневого цвета с линейными участками коричнево-красного цвета и локальным западением.

Рис. 3. Микропрепарат миокарда пациентки Т.



Примечание: на препарате участка миокарда визуализируется безъядерная зона с участками диapedезных кровонзлияний, участки лейкоцитарной инфильтрации, паретически расширенные сосуды.

Рис. 4. Микропрепарат головного мозга пациентки Т.



Примечание: на препарате головного мозга – признаки гипертензивной ангиоэнцефалопатии: склероз и кальциноз стенок сосудов, периваскулярный энцефалолизис, дистрофические изменения нейронов.

Патологоанатомический диагноз: острый трансмуральный инфаркт миокарда передней стенки левого

желудочка; стенозирующий атеросклероз коронарных артерий тяжелой степени, 5–6-й тип бляшек, кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку с окклюзией передней нисходящей артерии до 100%. Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь (толщина стенки левого желудочка 1,9 см, гипертензивная ангиоэнцефалопатия). Осложнения основного заболевания: кардиогенный шок: универсальные расстройства микроциркуляции, диффузно-очаговый тубулонефроз, отек легких. Причина смерти: кардиогенный шок.

Клинико-патологоанатомический эпикриз: в данном случае имеет место расхождение основного клинического и патологоанатомического диагнозов. В качестве основного заболевания выступает острый инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка вследствие стенозирующего атеросклероза коронарных артерий с окклюзией передней нисходящей артерии до 100%. Давность инфаркта миокарда 12–24 ч. Основное заболевание осложнилось кардиогенным шоком, что и учтено непосредственной причиной смерти. В качестве фоновой патологии выступает гипертоническая болезнь с гипертензивной ангиоэнцефалопатией. Морфологических данных в пользу инфаркта мозга не получено, мозговая симптоматика в данном случае обусловлена гипертензивной ангиоэнцефалопатией на фоне гемодинамических нарушений, связанных острым инфарктом миокарда. Основное заболевание и его смертельное осложнение в стационаре не были распознаны по причине краткости пребывания и тяжести состояния, категория расхождения 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования были выявлены следующие проблемы

1. Дифференциальный диагноз ОНМК и острого инфаркта миокарда вызывает значительные трудности, особенно у пациентов пожилого возраста, с коморбидной патологией.

2. Поступление пациентов в тяжелом состоянии с угнетением сознания, особенно при необходимости неотложного начала реанимационных мероприятий, значительно ограничивает время и набор диагностических тестов и манипуляций, а также не позволяет проводить наблюдение и необходимые исследования в динамике, что значительно снижает точность диагностики.

3. При наличии очаговой неврологической симптоматики и отсутствии убедительной клиники острого инфаркта миокарда клиницист склоняется, скорее, к диагнозу ОНМК, чем к другим диагнозам.

Наряду с этим были выявлены некоторые признаки, которые позволяют усомниться в диагнозе ОНМК и предположить диагноз церебральной формы острого инфаркта миокарда

1. Анамнез: пожилой возраст, перенесенные инсульты и инфаркты миокарда, дебют заболевания с угнетения сознания и снижения АД. Для инсульта дебют с угнетения сознания и артериальная гипотензия менее характерны.

2. Состояние при поступлении: угнетение сознания. Для ишемического инсульта угнетение сознания в первые часы заболевания менее характерно.

3. Обследование при поступлении: КТ головного мозга и повышение кардиоспецифических маркеров при любых их результатах не может служить решающим методом дифференциальной диагностики ишемического инсульта и острого инфаркта миокарда. ЭКГ также редко (всего в четверти случаев) выявляет специфические признаки ОНМК. Кроме того, они могут быть «завуалированы» другими изменениями. Более информативна ЭхоКГ, которая позволяет выявить локальные зоны гипокинезии миокарда в половине случаев.

4. В связи с этими трудностями консультация кардиолога чаще всего не позволяет заподозрить и верифицировать острый инфаркт миокарда.

5. В некоторых случаях на мысль об остром инфаркте миокарда могут натолкнуть признаки сердечной недостаточности — гидроторакс и отек легких.

6. Стойкое снижение АД и смерть в ближайшие часы после госпитализации вследствие внезапной остановки сердца наиболее часто служат основанием для установления острого инфаркта миокарда или как основного, или конкурирующего заболевания в рамках комбинированного диагноза.

Таким образом, строго специфических методов дифференциальной диагностики острого ишемического инсульта и церебральной формы острого инфаркта миокарда при кратковременном пребывании в стационаре пациентов в тяжелом состоянии не существует. Однако учет некоторых наиболее характерных анамнестических, инструментальных и клинических данных может позволить врачу уменьшить число диагностических ошибок в этой наиболее сложной части ургентной терапии.

Авторы выражают благодарность врачу патологоанатому ОГБУЗ «Патологоанатомическое бюро» Вадиму Геннадьевичу Милешину за неоценимую помощь в подготовке материала статьи.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Кардиогенные инсульты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009; 1(1): 23–28. [Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Cardiogenic strokes. Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2009; 1(1): 23–28 (In Russ.)]. EDN: LAEGZN.
2. Виленский Б.С., Аносов Н.Н. Инсульт трудности и ошибки при диагностике, лечении. Л.: Медицина. 1980; 115 с. [Vilensky B.S., Anosov N.N. Stroke difficulties and errors in diagnosis and treatment. Leningrad: Meditsina = Medicine. 1980; 115 pp (In Russ.)].

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2015 № 928н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения». [Order of the Ministry of Healthcare of Russia dated November 15, 2015 No. 928n «On approval of the procedure for providing medical care to patients with acute cerebrovascular accident» (In Russ.)].
4. Демин Д.А., Белопасов В.В., Асфандиярова Е.В. с соавт. «Инсульты-хамелеоны». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(4): 72–80. [Demin D.A., Belopasov V.V., Asfandiayrova E.V. et al. «Stroke chameleons». Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019; 119(4): 72–80. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/inevro201911904172>. EDN: ZVPPWO.
5. Грекова З.В., Малаева Е.Г., Цырульникова А.Н. с соавт. Атипичное течение инфаркта миокарда, осложненного инфарктом головного мозга. Проблемы здоровья и экологии. 2019; (1): 103–107. [Grekova Z.V., Malaeva E.G., Tsyruynikova A.N. et al. Atypical course of myocardial infarction complicated by cerebral infarction. Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019; (1): 103–107 (In Russ.)]. EDN: DTRLBO.
6. Округин С.А., Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н. Возрастно-гендерные и клинико-анамнестические особенности атипичных клинических форм острого инфаркта миокарда. ПМЖ. 2017; 23(2): 79–83. [Okrugin S.A., Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Borel K.N. The age gender and clinical anamnestic characteristics of atypical clinical forms of acute myocardium infarction. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2017; 23(2) 79–83 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-2-79-83>. EDN: ZHGCPJ.
7. Дубикайтис Т.А. Острый коронарный синдром. Российский семейный врач. 2017; 21(1): 5–14. [Dubikaitis T.A. Acute coronary syndrome. Rossiyskiy semejnuy vrach = Russian Family Doctor. 2017; 21(1): 5–14 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17816/RFD201715-14>. EDN: YKPJZV
8. Джунусова К.И., Камынина И.Е., Лейкин И.Б. с соавт. Псевдоинсультные состояния с клинической картиной ишемического и геморрагического инсульта. Вестник новых медицинских технологий. 2010; 17(3): 215–217. [Dzhunusova K.I., Kamylnina I.E., Leikin I.B. et al. Pseudo-stroke conditions with a clinical picture of ischemic and hemorrhagic strokes. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii = Bulletin of New Medical Technologies. 2010; 17(3): 215–217 (In Russ.)]. EDN: OCHYBZ.
9. Чичкова М.А., Козлова О.С., Орлов Ф.В. Особенности сочетания инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. Астраханский медицинский журнал. 2016; 11(1): 55–60. [Chichkova M.A., Kozlova O.S., Orlov F.V. Features of the combination of myocardial infarction and acute cerebrovascular accident. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2016; 11(1): 55–60 (In Russ.)]. EDN: VXVFBN.
10. Keselman B., Cooray C., Vanhooren G. et al. Intravenous thrombolysis in stroke mimics: Results from the SITS International Stroke Thrombolysis Register. Eur J Neurol. 2019; 26(8): 1091–97. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.13944>.
11. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Ассоциация нейрохирургов России, межрегиональная общественная организация «Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов», общероссийская общественная организация «Союз реабилитологов России». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 171. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 [дата обращения – 01.06.2023]. [Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. All-Russian Society of Neurologists, National Stroke Association, Association of Neurosurgeons of Russia, Association of Neuroanesthesiologists and Neuroresuscitators, Union of Rehabilitologists of Russia. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 171. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 [date of access – 01.06.2023] (In Russ.)].
12. Christensen H., Johannesen H.H., Christensen A.F. et al. Serum cardiac troponin I in acute stroke is related to serum cortisol and TNF-alpha. Cerebrovasc Dis. 2004; 18(3): 194–99. <https://dx.doi.org/10.1159/000079941>.
13. Ошоров А.В., Савин И.А., Горячев А.С. Внутричерепная гипертензия: патофизиология, мониторинг, лечение: руководство для врачей. М.: Волков А.А. 2021; 657 с. [Oshorov A.V., Savin I.A., Goryachev A.S. Intracranial hypertension: pathophysiology, monitoring, treatment: a guide for physicians. Moscow: Volkov A.A. 2021; 657 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-6046215-0-9.

Поступила/Received: 07.01.2023

Принята в печать/Accepted: 07.06.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Денис Маркович Плотников, к.м.н., врач-невролог кабинета эпидемиологического мониторинга Регионального сосудистого центра для больных с ОНМК ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 634012, г. Томск, ул. Косарева, д. 6а-5. E-mail: dmarkych@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5528-1634>

Валентина Михайловна Алифирова, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-невролог Департамента здравоохранения Томской области. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. E-mail: v_alifirova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

Светлана Геннадьевна Антипова, врач-кардиолог отделения анестезиологии и реанимации регионального сосудистого центра для больных с ОНМК ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница». Адрес: 634012, г. Томск, ул. Косарева, д. 6а-5. E-mail: svetlana.g.antipova1982@gmail.com

Наталья Юрьевна Ромадина, зав. неврологическим отделением Регионального сосудистого центра для больных с ОНМК ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница». Адрес: 634012, г. Томск, ул. Косарева, д. 6а-5. E-mail: 400502@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Denis M. Plotnikov, PhD in Medical Sciences, neurologist at the epidemiological monitoring office of the Regional vascular center for CVA patients, Tomsk Regional Clinical Hospital, professor of the Department of neurology and neurosurgery, Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 634012, Tomsk, 6a-5 Kosareva Str. E-mail: dmarkych@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5528-1634>

Valentina M. Alifirova, MD, professor, head of the Department of neurology and neurosurgery, Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, chief consultant neurologist at Tomsk region Healthcare Department. Address: 634050, Tomsk, 2 Moskovsky Trakt Str. E-mail: v_alifirova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

Svetlana G. Antipova, cardiologist at the Department of anesthesiology and resuscitation of the regional vascular center for CVA patients, Tomsk Regional Clinical Hospital. Address: 634012, Tomsk, 6a-5 Kosareva Str. E-mail: svetlana.g.antipova1982@gmail.com

Natalia Yu. Romadina, head of the neurological Department of the Regional vascular center for CVA patients, Tomsk Regional Clinical Hospital. Address: 634012, Tomsk, 6a-5 Kosareva Str. E-mail: 400502@mail.ru

**Приглашаем Вас
принять участие в XVIII
международном научном конгрессе
«Рациональная фармакотерапия»,
который состоится**

**12-14 октября 2023 года в
Санкт-Петербурге.**



Конгресс «Рациональная фармакотерапия» - это ежегодный форум, главной целью которого является формирование клинико-фармакологического мышления у практикующих врачей различных специальностей.

За все годы проведения конгресса его посетило более 50 тысяч специалистов здравоохранения России от Калининграда до Владивостока, а также стран ближнего и дальнего зарубежья.

Различные формы участия объединены по секциям: гастроэнтерология, пульмонология, кардиология, неврология, психиатрия, клиническая фармакология, инфекционные болезни, редкие болезни, онкология, гематология, эндокринология, андрология и урология, акушерство и гинекология, дерматовенерология, эстетическая медицина и косметология, иммунология, педиатрия, гериатрия.

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА: РОО «Профессиональная медицинская Ассоциация клинических фармакологов Санкт-Петербурга»; Министерство здравоохранения Российской Федерации, Правительство Санкт-Петербурга, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»

В конгрессе принимают участие ведущие спикеры, ученые и клиницисты РФ и зарубежных стран. Конгресс аккредитуются Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования МЗ РФ.

Подробная информация об участии, программа и предварительная регистрация доступны на сайте www.clinicpharm.ru.

©Т.В. Романова, И.Е. Повереннова, Н.П. Перстенева, 2023

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ КОРТИКОСТЕРОИДАМИ ПРИ МИАСТЕНИИ ГРАВИС

Т.В. РОМАНОВА¹, И.Е. ПОВЕРЕННОВА¹, Н.П. ПЕРСТЕНЕВА²¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России²ФГАУ ВО «Самарский государственный экономический университет» Минобрнауки России

Аннотация. В качестве иммуносупрессоров первой линии при миастении гравис используются кортикостероиды. Схема и длительность назначения этой группы препаратов, позволяющая достичь максимального эффекта терапии, до сих пор является предметом активного научного поиска.

Цель – сравнение эффективности альтернативных схем назначения стероидных гормонов у пациентов с генерализованной формой миастении гравис путем изучения корреляции между режимом дозирования и достижением оптимальной цели терапии.

Материал и методы. Исследовано 43 больных с генерализованной формой миастении гравис со степенью тяжести 2–4 класса по шкале MGFA, которые были разделены на две группы в зависимости от режима дозирования перорального кортикостероида. Максимальная доза гормонов составляла 0,8–1,0 мг на 1 кг массы тела пациента.

Результаты. Подавляющее большинство пациентов хорошо откликнулось на терапию, у них наблюдалось значительное улучшение состояния и снижение потребности в антихолинэстеразной терапии либо полный отказ от нее. Сравнительный анализ показал преимущество схемы более медленного снижения дозы. Состояние пациентов этой группы через 1–3 мес после окончания лечения было значительно лучше с точки зрения повседневных функций, качества жизни и выживаемости, чем в группе, получавшей терапию по «короткой» схеме, а наступление и сохранение ремиссии после окончания действия стероидов отмечалось в 2,5 раза чаще.

Заключение. Таким образом, обоснованные и тщательно подобранные схемы стандартной терапии существенно улучшают результаты терапии миастении гравис и перспективы пациентов.

Ключевые слова: миастения гравис, стероидная терапия, оптимизация лечения.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Т.В. Романова, И.Е. Повереннова, Н.П. Перстенева. Оптимизация терапии кортикостероидами при миастении гравис.

Терапия. 2023; 9(5): 26–31.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.26-31>

OPTIMIZATION OF CORTICOSTEROID THERAPY FOR MYASTHENIA GRAVIS

ROMANOVA T.V.¹, POVERENNOVA I.E.¹, PERSTENEVA N.P.²¹Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia²Samara State University of Economics of the Ministry of education and science of Russia

Abstract. Corticosteroids are used as first-line immunosuppressants in case of myasthenia gravis. The scheme and duration of this group of drugs, which allows to achieve the maximum effect of therapy, is still the subject of active scientific research.

The aim: to compare the efficacy of alternative steroid hormone regimens in patients with generalized myasthenia gravis by examining the correlation between dosing regimen and achievement of the optimal therapy goal.

Material and methods. We studied 43 patients with generalized form of myasthenia gravis with a severity of 2–4 classes according to the MGFA scale, who were divided into two groups depending on the dosing regimen of oral corticosteroid. The maximum dose of hormones was 0,8–1,0 mg per 1 kg of the patient's body weight.

Results. The vast majority of patients responded well to therapy, they showed a significant improvement in their condition and a decrease in the need for anticholinesterase therapy, or a complete rejection of it. Comparative analyzes have shown the advantage of a slower dose reduction regimen. The condition of patients in this group 1–3 months after the end of treatment was significantly better in terms of daily functions, quality of life and survival than in the group receiving therapy according to the «short» regimen, and the onset and maintenance of remission after the end of steroid action was noted in 2,5 times more often.

Conclusion. Thus, reasonable and carefully selected standard therapy regimens significantly improve the results of myasthenia gravis therapy and the perspectives for patients.

Key words: myasthenia gravis, steroid therapy, treatment optimization.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Romanova T.V., Poverennova I.E., Persteneva N.P. Optimization of corticosteroid therapy for myasthenia gravis.

Therapy. 2023; 9(5): 26–31.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.26-31>

ВВЕДЕНИЕ

Миастения является хроническим аутоиммунным заболеванием, при котором поражаются нервно-мышечные синапсы [1, 2]. В результате нарушения нервно-мышечной передачи у пациентов развиваются слабость и патологическая утомляемость поперечнополосатых мышц. По мере прогрессирования болезни в патологический процесс вовлекается все больше мышечных групп, возникают не только затруднения общей двигательной активности, но и трудности глотания и жевания пищи, расстройства речи, дыхательные нарушения. Заболевание поражает лиц всех возрастных групп, имеет прогрессирующий характер, может приводить к нарушению трудоспособности и способности к самообслуживанию [3, 4].

Миастения относится к редким заболеваниям, ее распространенность колеблется от 2,2 до 36,7 случаев на 100 тыс населения [1, 5]. Тем не менее в последние годы во всем мире отмечается рост числа больных миастенией, что может быть связано с общим нарастанием количества аутоиммунной патологии, увеличением длительности жизни больных миастенией и улучшением диагностики этого заболевания [5]. За последние 50 лет произошло коренное изменение подходов к лечению и прогнозу миастении, основанное на понимании ее патогенетических механизмов, что позволило существенно снизить летальность, продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество [6]. Основой лечения миастении служат антихолинэстеразные препараты, а также иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия [7].

Кортикостероиды рекомендуются в качестве иммуносупрессивных препаратов первой линии при миастении гравис. Они проявляют выраженный ингибирующий эффект на иммунную систему, особенно за счет иммуносупрессии Т-клеток, в том числе препятствуя взаимодействию факторов

транскрипции, ответственных за экспрессию различных провоспалительных цитокинов в клеточном ядре, нарушают иммуностимулирующую функцию линии моноцитов-макрофагов и уменьшают количество циркулирующих Т-клеток [8]. Эта группа препаратов в лечении миастении гравис используется для долгосрочной иммуносупрессии [9]. Традиционно пероральные кортикостероиды применялись в высоких дозах в режиме повышения и понижения. Однако существуют многочисленные системные побочные эффекты, связанные с длительной терапией кортикостероидами, в том числе повышенный риск развития инфекции, остеопороз, увеличение веса, нарушение толерантности к глюкозе, диабет, артериальная гипертензия, заболевания глаз (катаракта и глаукома) и нервно-психические расстройства [10]. В научной литературе высказываются зачастую противоположные мнения о дозах и длительности лечения пероральными кортикостероидными гормонами [11, 12]. В клинических рекомендациях Британского общества неврологов, опубликованных в 2015 г., предложена схема постепенного повышения дозы кортикостероидов до 0,75–1,0 мг/кг массы тела, сохранения максимальной дозы до достижения медикаментозной ремиссии (4–12 нед) и медленного (2,5 мг в 14 дней) снижения дозировки [13]. Однако в международном консенсусе по лечению миастении гравис, опубликованном в 2016 г., отсутствует общепризнанный стандартный режим дозирования пероральных кортикостероидов [14]. В этом консенсусе определена цель оптимальной терапии миастении – достижение полной безмедикаментозной ремиссии или статуса минимальных проявлений заболевания. Таким образом, схема и длительность назначения стероидных препаратов, позволяющая достичь максимального эффекта, но свести к минимуму нежелательные явления, остается предметом активного научного поиска и обсуждения.

Цель исследования — сравнение эффективности альтернативных схем назначения стероидных гормонов у пациентов с генерализованной формой миастении гравис путем изучения корреляции между режимом дозирования и достижением оптимальной цели терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 1999 г. на базе ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» работает областная миастенический центр. К 2009 г. был создан электронный регистр больных миастенией Самарской области. Регистр позволяет быстро вносить, изменять и обрабатывать информацию при осуществлении длительного наблюдения за большой группой больных. К настоящему времени база данных регистра содержит информацию более чем о 700 пациентах с миастенией гравис.

Настоящая работа носит ретроспективный характер и основана на анализе данных регистра больных миастенией Самарской области. В исследование было включено 43 больных (25 женщин и 18 мужчин) с генерализованной формой миастении гравис в возрасте от 57 лет до 81 года. Диагноз у всех пациентов верифицировался на основании клинического обследования, электромиографического исследования (декремент-теста), прозеринового пробы, исследования титра антител к ацетилхолиновым рецепторам, компьютерной или магнитно-резонансной томографии средостения. У больных, включенных в исследование, не имелось данных в пользу тимомы. Степень тяжести миастении соответствовала 2–4-му классу по шкале MGFA (Myasthenia Gravis Foundation America — Barohn R.J., 1996).

В зависимости от режима дозирования перорального кортикостероида пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу было включено 22 человека, наблюдавшихся в 2015–2017 гг. и получавших лечение преднизолоном или метилпреднизолоном по поводу прогрессирования миастении гравис. Схема предусматривала быстрое повышение дозы препарата (за 10–14 дней) и быстрое снижение после достижения максимальной дозировки (0,6–1 мг/кг массы тела) — по 5 мг в 10–14 дней до полной отмены. Пациенты принимали препарат через день, и только трое (13,6%) ежедневно. 2-ю группу исследования составил 21 больной, получавший терапию преднизолоном или метилпреднизолоном по схеме через день в 2018–2020 гг. Схема назначения предусматривала повышение дозы гормона в течение 3–4 нед по 8–10 мг каждые 6 дней до максимальной (0,6–1 мг/кг массы тела). Максимальная доза препарата не снижалась в течение 4–12 нед в зависимости от достигнутого эффекта — снижения потребности в антихолинэстеразных препаратах, исчезновения

симптомов миастении. Далее дозировку уменьшали по 2–2,5 мг в 14 дней, что занимало от 10 до 16 мес.

Обе группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и тяжести миастении гравис на момент начала терапии.

Степень тяжести заболевания оценивалась по международной шкале оценки тяжести миастении, разработанной Американским фондом изучения миастении гравис (MGFA), согласно которой к 1-му классу относят больных с изолированными глазодвигательными нарушениями, ко 2-му — больных с генерализованной слабостью легкой степени выраженности, к 3-му — среднетяжелой, 4-му — тяжелой степени выраженности, к 5-му классу — пациентов в кризисном состоянии. Пациенты, относящиеся ко 2, 3 и 4-му классу, в свою очередь, делятся на подгруппы: а — без значимых бульбарных и дыхательных нарушений; в — с выраженными бульбарными и/или дыхательными нарушениями [15].

Также использовалась шкала повседневной активности больных миастенией MG-ADL (The Myasthenia Gravis Activities of Daily Living — Wolfe G.I. et al., 1999). Оценка по этой шкале проводится врачом на основании ответов пациента. Шкала состоит из 8 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 (норма) до 3 баллов (максимальная степень выраженности). Исследователь получает представление о симптомах миастении и функциональных ограничениях со стороны глазодвигательных мышц, бульбарных мышц, дыхательной мускулатуры, мышц конечностей. Различия в 2 балла считаются клинически значимыми и четко коррелируют с показателями гораздо более трудоемких количественных шкал оценки состояния больных миастенией гравис [16]. В обеих группах оценивалась тяжесть состояния по шкалам MGFA и MG-ADL в момент назначения стероидных гормонов и через 1–3 мес после окончания курса лечения.

Статистическую обработку полученных данных производили на персональном компьютере, оснащенном соответствующим программным обеспечением. Соответствие распределения признаков нормальному закону проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для количественных признаков, распределение которых соответствовало нормальному закону, определяли среднее и стандартное отклонение — M (SD). Для количественных признаков, распределение которых было отлично от нормального, вычисляли медиану, первый и третий квартиль — Me ($Q1$; $Q3$). Для качественных признаков указывались абсолютное и относительное значения. Для сравнения признаков применялись критерии Стьюдента, Манна–Уитни и Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики исследованных групп пациентов представлены в *таблице 1*. Из нее видно, что группы больных не отличались ни по одному из представленных параметров: они были сопоставимы по возрасту, полу, титру антител к ацетилхолиновым рецепторам, длительности болезни, тяжести состояния по классу MGFA и шкале MG-ADL к моменту начала терапии. Максимальная доза стероидных гормонов в обеих группах была сходной и составила в среднем 0,8 мг на 1 кг массы тела пациента.

Таблица 1. Основные характеристики исследованных групп пациентов

Характеристики	Группы исследования		Оценка значимости различий (p)
	1-я группа, n=22	2-я группа, n=21	
Пол: мужчины/женщины (абс.)	8 / 14	10 / 11	0,661
Возраст (годы)	65,2 (5,6)	68,8 (5,8)	0,122847
Длительность заболевания (годы)	2 (2; 3)	2 (1,5; 3)	0,884096
Титр антител к ацетилхолиновым рецепторам (нмоль/л)	14,7 (4,4)	16,8 (4,4)	0,1299
Максимальная доза гормонов (мг/кг)	0,8 (0,75; 1)	0,8 (0,65; 1)	0,296140
Класс по MGFA к началу терапии	3 (2; 4)	3 (2; 4)	0,429741
MG-ADL к началу терапии (баллы)	8,5 (6; 9,7)	7 (6; 8)	0,258567

При сравнении показателей шкал MGFA и MG-ADL через 1–3 мес после окончания терапии по критериям Стьюдента, Манна–Уитни и Хи-квадрату Пирсона с поправкой Йетса были выявлены существенные отличия: во 2-й группе показатели, характеризующие тяжесть состояния, были значительно лучше, что следует из данных *таблицы 2*.

Таблица 2. Показатели шкал MGFA и MG-ADL после лечения в группах исследования

Показатели по шкалам	Группы исследования		Оценка значимости различий (p)
	1-я группа	2-я группа	
MGFA	2 (1; 3,25)	0 (0; 2)	0,003988*
MG-ADL	5 (3; 8)	0 (0; 3)	0,002918*

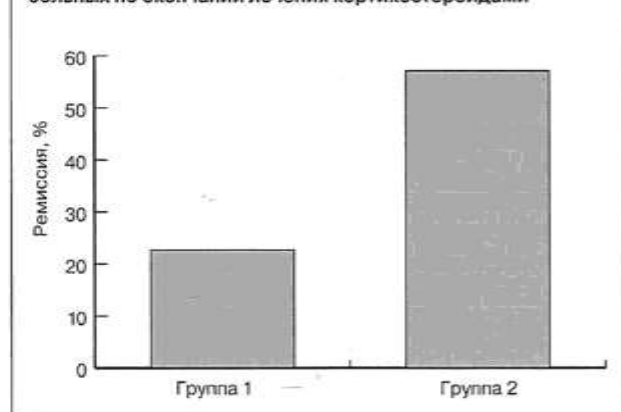
Примечание: * – различия статистически значимы.

В ходе исследования было выполнено сравнение вероятности наступления ремиссии в 1-й и 2-й группах. Различия между группами по этому параметру оказались достоверными ($p=0,047$). Данные сравнительного анализа наступления ремиссии в группах представлены в *таблице 3* и на *рисунке*.

Таблица 3. Сравнительный анализ наступления ремиссии в исследуемых группах

Ремиссия	Группы исследования			
	1-я группа		2-я группа	
	Доля	Абс.	Доля	Абс.
Наступила	0,227273	5/22	0,571429	12/21
Не наступила	0,772727	17/22	0,428571	9/21

Рис. Частота наступления ремиссии миастении в группах больных по окончании лечения кортикостероидами



В обеих группах стероидная терапия переносилась пациентами достаточно хорошо. Побочные эффекты глюкокортикоидной терапии в виде набора веса более 5 кг, ухудшения контроля артериальной гипертензии, снижения толерантности к углеводам, декомпенсации сахарного диабета, прогрессирования катаракты были отмечены у 4 пациентов 1-й группы и 5 больных 2-й группы. Подробный анализ побочных эффектов стероидной терапии не входил в цель и задачи данного исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные принципы терапии миастении гравис были введены в клиническую практику более 40 лет назад. Они включают применение пиродостигмина, кортикостероидов, азатиоприна и проведение тимэктомии. Однако основные схемы лечения основаны на клинической практике и опыте ретроспективных исследований. К настоящему времени, по сути, отсутствуют хорошо спланированные клинические исследования, сравнивающие доступные на современном этапе варианты терапии миастении гравис. Ввиду отсутствия

контролируемых исследований не удивительно, что неврологи придерживаются разных взглядов на схемы назначения тех или иных препаратов.

Кортикостероиды являются наиболее доступными, надежными и быстродействующими препаратами для иммунотерапии миастении гравис. Вместе с тем такой терапевтический подход основан на общем клиническом опыте, а не на контролируемых исследованиях. В последние годы все большее число специалистов выступает за длительное лечение малыми дозами стероидных гормонов в противовес «агрессивным» схемам быстрого наращивания дозы препарата до уровня 1–1,5 мг на 1 кг массы тела пациента [12, 17, 18]. Тем не менее эксперты признают, что во многих случаях, особенно при тяжелом состоянии больного, достичь компенсации на небольших дозах стероидных гормонов не представляется возможным [18].

Проведенное нами исследование показало, что стероидная терапия миастении гравис служит эффективным методом лечения. Подавляющее большинство пациентов хорошо откликается на терапию, демонстрируя значительное улучшение состояния и снижение потребности в антихолинэстеразной терапии или полный отказ от таковой. Постепенное наращивание дозы позволяет избежать выраженных вегетативных реакций на прием стероидных препаратов. Доза гормонов 0,8–1,0 мг на 1 кг массы тела является достаточной. Сравнительный анализ исходов лечения продемонстрировал преимущество более медленного снижения дозы кортикостероидов. Состояние пациентов этой группы через 1–3 мес после окончания приема препарата было значительно лучше, чем в 1-й группе, а наступление и сохранение

ремиссии после окончания действия стероидов фиксировалось в 2,5 раза чаще.

Безусловно, оптимальная тактика лечения миастении гравис – разработка для каждого пациента индивидуального плана лечения, который обязательно должен подвергаться коррекции в зависимости от ответа на проводимую терапию. Современный спектр вариантов лечения миастении позволяет большинству пациентов вести полноценную жизнь. У 30–35% больных с антителами к ацетилхолиновым рецепторам может быть достигнута полная стабильная безмедикаментозная ремиссия [18, 19]. В то же время опыт показывает, что терапевтические ошибки все же случаются. Например, быстрое снижение дозы иммуносупрессантов приводит иногда к опасным для жизни обострениям заболевания. Также следует учитывать, что многим пациентам с миастенией требуется пожизненная иммуносупрессивная терапия [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ведется активный поиск новых таргетных методов лечения миастении гравис. Некоторые из них, вероятно, будут доступны уже в ближайшем будущем. Однако традиционные способы иммуносупрессивной терапии не теряют своего значения. Обоснованные и тщательно подобранные схемы стандартной терапии существенно улучшают перспективы пациентов. При оптимально спланированном лечении прогноз с точки зрения повседневных функций, качества жизни и выживаемости у большинства пациентов с миастенией гравис является благоприятным.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017; 256 с. [Sanadze A.G. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. Moscow: GEOTAR-Media. 2017; 256 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-4026-1.
2. Estephan E.P., Baima J.P.S., Zambon A.A. Myasthenia gravis in clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022; 80(5 Suppl 1): 257–65. <https://dx.doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-5105>.
3. Романова Т.В., Калашникова В.В., Романов Д.В. Реабилитационный потенциал больных миастенией. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2020; 16(1): 371–377. [Romanova T.V., Kalashnikova V.V., Romanov D.V. Rehabilitation potential of patient with myasthenia gravis. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2020; 16(1): 371–377 (In Russ.)]. EDN: FRWHHS.
4. Антипенко Е.А., Лапшина О.В., Седышев Д.В. Возможности оптимизации терапии миастении гравис. *Нервные болезни.* 2022; [4]: 54–56. [Antipenko E.A., Lapshina O.V., Sedyshev D.V. Opportunities for optimizing the therapy of myasthenia gravis. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases.* 2022; [4]: 54–56 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12935>. EDN: MQTPWH.
5. Bubuic A.M., Kudebayeva A., Turuspekova S. et al. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life.* 2021; 14(1): 7–16. <https://dx.doi.org/10.25122/jml-2020-0145>.
6. Hehir M.K., Silvestri N.J. Generalized myasthenia gravis: Classification, clinical presentation, natural history, and epidemiology. *Neurol Clin.* 2018; 36(2): 253–60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.002>.
7. Farmakidis C., Pasnoor M., Dimachkie M.M., Barohn R.J. Treatment of myasthenia gravis. *Neurol Clin.* 2018; 36(2): 311–37. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.011>.
8. Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *NatClinPractNeurol.* 2008; 4(6): 317–27. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpneuro0810>.
9. Meriggioli M.N., Sanders D.B. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009; 8(5): 475–90. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70063-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70063-8).
10. Gilhus N.E., Tzartos S., Evoli A. et al. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1): 30. <https://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0079-y>.

11. Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N. et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2011; 65(1): 16–22. <https://dx.doi.org/10.1159/000322497>.
12. Imai T, Suzuki S, Tsuda E. et al. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis. *MuscleNerve*. 2015; 51(5): 692–96. <https://dx.doi.org/10.1002/mus.24438>
13. Sussman J, Farrugia M, Maddison P. et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol*. 2015; 15(3): 199–206. <https://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2015-001126>.
14. Sanders D.B., Wolfe G.I., Benatar M. et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016; 87(4): 419–25. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002790>.
15. Jaretzki A.I., Barohn R.J., Ernstoff R.M. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Neurology*. 2000; 55(1): 16–23. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.55.1.16>.
16. Barnett C., Herbelin L., Dimachkie M.M., Barohn R.J. Measuring clinical treatment response in myasthenia gravis. *Neurol Clin*. 2018; 36(2): 339–53. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.006>.
17. Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N. et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol*. 2011; 65(1): 16–22. <https://dx.doi.org/10.1159/000322497>.
18. Lascano A.M., Lalive P.H. Update in immunosuppressive therapy of myasthenia gravis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(1):102712. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102712>.
19. Hehir M.K. 2nd, Li Y. Diagnosis and management of myasthenia gravis. *Continuum (Minneapolis)*. 2022; 28(6): 1615–42. <https://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000001161>.

Поступила/Received: 14.01.2023

Принята в печать/Accepted: 14.06.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Татьяна Валентиновна Романова, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: tvrom63@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2851-8672>

Ирина Евгеньевна Повереннова, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: ipover555@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2594-461X>.

Наталья Павловна Перстенева, к.э.н., доцент кафедры статистики и эконометрики ФГАОУ ВО «Самарский государственный экономический университет» Минобрнауки России. Адрес: 443090, г. Самара, ул. Советской Армии, 141. E-mail: persteneva_np@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3845-5011>

ABOUT THE AUTHORS:

Tatyana V. Romanova, MD, associate professor, professor of the Department of neurology and neurosurgery, Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 443099, Samara, 89 Chapaevskaya Str. E-mail: tvrom63@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2851-8672>

Irina E. Poverennova, MD, professor, head of the Department of neurology and neurosurgery, Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 443099, Samara, 89 Chapaevskaya Str. E-mail: ipover555@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2594-461X>.

Natalya P. Persteneva, PhD in Economics, associate professor of the Department of statistics and econometrics, Samara State University of Economics of the Ministry of education and science of Russia. Address: 443090, Samara, 141 Sovetskoy armii Str. E-mail: persteneva_np@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3845-5011>

© Коллектив авторов, 2023

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19: НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

В.В. МАШИН, Л.А. БЕЛОВА, Е.М. ДУДИКОВ, Е.В. СЛЕСАРЕВА, Д.Р. ДОЛГОВА, К.Е. НИКИШИН,
Ю.А. ЛЯЛЬЧЕНКО

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»



Аннотация. В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что COVID-19 способен вызывать серьезные когнитивные и эмоциональные нарушения.

Цель – оценить характер нейропсихологических и эмоциональных нарушений у пациентов в периоде клинических проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19, провести морфологическую оценку состояния головного мозга умерших пациентов.

Материал и методы. Представлены результаты обследования 112 пациентов в периоде клинических проявлений COVID-19. Средний возраст всех пациентов составил $61,7 \pm 11,5$ лет. Диагноз COVID-19 был подтвержден инструментальными (КТ/рентгенография органов грудной клетки) и лабораторными методами (ПЦР-тест на наличие РНК коронавируса SARS-CoV-2). Для оценки нейропсихологического статуса проводилось скрининговое тестирование когнитивных функций (МОСА-тест). Выполнялась морфологическая оценка макроскопической картины и микропрепаратов головного мозга, пациентов, погибших от COVID-19. Срезы участков головного мозга толщиной 20 и 5–6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

Результаты и заключение. В структуре когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19 наиболее часто встречаются оптико-пространственные нарушения. Морфологические исследования подтвердили наличие резкого полнокровия и тромбоза мелких сосудов преимущественно теменно-затылочных областей и сосудов основания головного мозга. Гистологическая картина соответствует острому вирусному поражению вещества головного мозга с активной реакцией глии, микрососудов и выраженными дистрофическими процессами как в телах нейронов, так и нервных волокнах.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, нейропсихологические нарушения, новая коронавирусная инфекция, COVID-19.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.В. Машин, Л.А. Белова, Е.М. Дудиков, Е.В. Слесарева, Д.Р. Долгова, К.Е. Никишин, Ю.А. Ляльченко. Поражение нервной системы при COVID-19: нейропсихологические синдромы, гистологические данные.

Терапия. 2023; 9(5): 32–37.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.32-37>

DAMAGE OF NERVOUS SYSTEM IN COVID-19: NEUROPSYCHOLOGICAL SYNDROMES, HISTOLOGICAL DATA

MASHIN V.V., BELOVA L.A., DUDIKOV E.M., SLESAREVA E.V., DOLGOVA D.R., NIKISHIN K.E.,
LYALCHENKO Yu.A.

Ulyanovsk State University

Abstract. Recently, the increasing evidence that COVID-19 can cause severe cognitive and emotional disorders is appearing.

The aim: to estimate the character of neuropsychological and emotional disorders in patients during the period of clinical manifestations of a novel coronavirus infection COVID-19, to perform morphological assessment of the brain condition of deceased patients.

Material and methods. The results of a survey of 112 patients in the period of COVID-19 clinical manifestations are introduced. The mean age of all patients was $61,7 \pm 11,5$ years. COVID-19 diagnosis was confirmed by instrumental (CT/chest X-ray examination) and laboratory methods (PCR test for SARS-CoV-2 coronavirus RNA presence). Screening testing of cognitive functions (MOCA test) was performed for neuropsychological status assessment. A morphological estimation of the macroscopic parameters and micropreparations of the brain in patients who died from COVID-19 was made. Cerebral cross sections of 20 μm and 5–6 μm thick were stained with hematoxylin-eosin.

Results and conclusion. In the structure of cognitive impairments in COVID-19 patients, optical-spatial disorders occupy the most common place. Morphological studies confirmed the presence of a full-blown plethora and thrombosis of small vessels, mainly in the parieto-occipital regions and vessels of the basal brain surface. The histological picture corresponds to an acute viral lesion of the brain substance with an active reaction of glia, microvessels and significant dystrophic processes both in the bodies of neurons and nerve filaments.

Key words: cognitive impairment, neuropsychological impairment, novel coronavirus infection, COVID-19.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Mashin V.V., Belova L.A., Dudikov E.M., Slesareva E.V., Dolgova D.R., Nikishin K.E., Lyalchenko Yu.A. Damage of nervous system in COVID-19: Neuropsychological syndromes, histological data.

Therapy. 2023; 9(5): 32–37.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.32-37>

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, начавшаяся в конце 2019 г., на сегодняшний день продолжает свое распространение по всему миру [1]. Это заболевание может вызывать целый ряд клинических проявлений, от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого респираторного дистресс-синдрома, которые сопровождаются повышением температуры тела (>90% пациентов), сухим или влажным кашлем (>80%), одышкой (>55%), утомляемостью (>44%), чувством заложенности в грудной клетке (>20%); также у пациентов нередко отмечаются признаки гипо- и/или аносмии и гипоили агевзии [2–4]. Помимо системных и респираторных проявлений, вирус SARS-CoV-2 способен вызывать поражение центральной нервной системы (ЦНС), так как обладает нейротропностью. По данным разных исследований, неврологические и нейропсихологические нарушения возникают у 14–67% пациентов в периоде клинических проявлений COVID-19 [4–7]. Поражение нервной системы SARS-CoV-2 можно объяснить как прямым воздействием вируса на нервную ткань, так и постинфекционными иммуноопосредованными осложнениями. Прямое воздействие вируса SARS-CoV-2 на нервную ткань может происходить за счет его проникновения в нервную ткань через обонятельную луковицу – единственную часть ЦНС, не защищенную твердой мозговой оболочкой, а также вследствие проникновения вирусных вирионов по системному кровотоку через гематоэнцефалический барьер [8–12]. Многочисленные исследования показывают, что в образцах головного мозга

пациентов, умерших от коронавирусной инфекции COVID-19, обнаруживалось вирусное поражение, что дополнительно подтверждает факт нейротропности SARS-CoV-2 [13].

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что COVID-19 способен вызывать серьезные когнитивные и эмоциональные нарушения [14]. По данным систематических обзоров и метаанализа более чем 1900 международных исследований, наиболее часто у пациентов встречались следующие нейропсихологические и эмоциональные нарушения в периоде клинических проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19: нарушения сна – 63,0% (43,8–80,4), тревожность – 35,7% (27,6–44,2), нарушение концентрации внимания – 38,2% (29,0–47,9), нарушение памяти – 34,1% (26,2–42,5), снижение настроения – 32,6% (24,7–40,9), эмоциональная лабильность – 29,4% (15,8–32,3) [15]. Несмотря на многочисленные исследования, на сегодняшний день существует дефицит в представлениях о характере и структуре нейропсихологических и эмоциональных нарушений у пациентов в периоде клинических проявлений COVID-19.

Цель исследования – оценить характер нейропсихологических и эмоциональных нарушений у пациентов в периоде клинических проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19, провести морфологическую оценку состояния головного мозга умерших пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ГУЗ «Центральная городская клиническая больница города Ульяновска» обследовано

112 пациентов в периоде клинических проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе 49 мужчин (43,7%) в возрасте от 31 до 80 лет (средний возраст $62,5 \pm 11,9$ лет) и 63 женщины (56,3%) в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст $61,1 \pm 11,9$ лет). Средний возраст всех пациентов составил $61,7 \pm 11,5$ лет.

Диагноз COVID-19 был подтвержден инструментальными (компьютерная томография/рентгенография органов грудной клетки) и лабораторными методами (ПЦР-тест на наличие РНК коронавируса SARS-CoV-2). Для оценки нейропсихологического статуса проводилось скрининговое тестирование когнитивных функций (МОСА-тест). Из исследования были исключены лица младше 18 и старше 80 лет, пациенты с отрицательным ПЦР-тестом на COVID-19, больные, имеющие в анамнезе острые и хронические заболевания ЦНС.

Помимо клинических исследований, для подтверждения вирусного поражения ЦНС были исследованы аутопаты участков головного мозга больных, умерших от подтвержденного диагноза новой коронавирусной инфекции COVID-19. Было исследовано 16 образцов макро- и микропрепаратов головного мозга, среди которых было 7 мужских и 9 женских. Средний возраст умерших составил $64,3 \pm 13,3$ года. В анамнезе у умерших пациентов отсутствовали острые и хронические заболевания головного мозга. Изучались макроскопическая картина и микропрепараты следующих отделов головного мозга: конвекситально-лобной доли, медиобазального отдела лобной доли, гиппокампа, теменно-затылочной области, височной области. Микропрепараты готовились с использованием стандартной гистологической проводки (фиксация в забуференном формалине, заливка в парафин). Срезы участков головного мозга толщиной 20 и 5–6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Морфометрия выполнялась с применением исследовательского микроскопа Levenhuk Med900, микрофотонасадки и комплекса программного обеспечения Levenhuk.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась при помощи программ STATISTICA 10.0 с вычислением уровня значимости (p). При распределении использовался непараметрический анализ (для сравнения групп по порядковым и количественным признакам применяли U -критерий Манна–Уитни). Результаты представлены в виде средней арифметической, 25 и 75% квартилей, $M [25\%; 75\%]$. Статистически значимыми считались различия при вероятности ошибки первого рода меньше 5% ($p < 0,05$).

От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на проведение исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Степень когнитивных нарушений, оцениваемая по МОСА-тест, свидетельствовала о наличии у пациентов когнитивной дисфункции легкой степени выраженности ($22,5 [20; 26]$), при этом статистически значимых различий между мужчинами ($21,5 [18,0; 24,3]$) и женщинами ($23,0 [21; 26,8]$) в выраженности когнитивных нарушений выявлено не было ($p > 0,05$).

В структуре когнитивных расстройств наиболее часто встречались оптико-пространственные нарушения, которые выявлялись в тестах на соединение последовательности букв и цифр, рисование геометрических фигур (куб), рисование сложных объектов (часы, показывающие определенное время). Кроме оптико-пространственных нарушений, у пациентов также выявлялись нарушения операций повторения ряда цифр и букв, счета, повторения фразовых выражений, скорости называния слов, абстрактного мышления и долговременной памяти (табл.).

В процессе прохождения МоСА-теста при выполнении задания «Соединение последовательности букв и цифр» пациенты чаще всего ошибались, соединяя буквы с буквами, а цифры с цифрами. При рисовании куба они наиболее часто рисовали его, делая все углы прямыми, что делало фигуру

Таблица. Структура когнитивных нарушений в зависимости от пола у исследованных пациентов в стадии клинических проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19

№	Наименование нарушения	Выявлено нарушений, всего n (%)	Нарушений у женщин, n (%)	Нарушений у мужчин, n (%)	Разница показателей между М и Ж (p)
1	Соединение последовательности букв и цифр	80 (71,4)	41 (65,1)	39 (79,6)	$p > 0,05$
2	Рисование геометрической фигуры	50 (44,6)	25 (39,7)	25 (51,0)	$p > 0,05$
3	Нарушение рисования часов	63 (56,3)	33 (67,1)	30 (47,6)	$p > 0,05$
4	Нарушение повторения цифр и букв	30 (26,8)	20 (31,7)	10 (20,4)	$p > 0,05$
5	Нарушение операций счета	45 (40,2)	28 (44,4)	17 (34,7)	$p > 0,05$
6	Нарушение повторения фразовых выражений	53 (47,3)	34 (54,0)	19 (38,8)	$p > 0,05$
7	Нарушение скорости называния слов	61 (54,5)	34 (54,0)	27 (24,1)	$p > 0,05$
8	Нарушение абстрактного мышления	45 (40,2)	15 (23,8)	30 (61,2)	$p < 0,01$
9	Нарушение долговременной памяти	74 (66,1)	37 (58,7)	37 (75,5)	$p > 0,05$

визуально плоской, а не объемной, как это предполагает задание. При рисовании часов пациенты часто ошибались и рисовали стрелки, не обращая внимания, куда они указывают. При выполнении задания «Повторения последовательности цифр и букв» пациенты часто не могли произнести последовательность цифр в обратном порядке, меняя местами первую и вторую цифры. При проведении серии вычитаний они часто ошибались, округляя математическое выражение до десятков, которые делятся без остатка (90, 70 и т.д.). При повторении фразовых выражений исследуемые часто добавляли в предложение слова, которые не были произнесены инструктирующим. При прохождении задания «Называние слов на определенную букву на скорость» пациенты, как правило, начинали достаточно быстро называть правильные слова на нужную букву, но через 10–15 с испытывали утомление, в результате чего отказывались продолжать задание. При назывании общих качеств у двух предметов (например: что общего между бананом и апельсином – фрукты) пациенты зачастую указывали отличия этих двух предметов, но не на их общие качества. В ходе тестирования долговременной памяти пациентам предлагалось запомнить 5 слов, при этом через 10 мин чаще всего они запомнили не более 2–3 слов.

Также в рамках исследования была проведена морфологическая оценка состояния головного мозга у пациентов, умерших от коронавирусной инфекции COVID-19. Макроскопически в оболочках головного мозга таких пациентов отмечалось резкое полнокровие мелких сосудов преимущественно теменно-затылочных областей и сосудов основания головного мозга. Видимых кровоизлияний, некротических поражений, нарушения целостности оболочек не наблюдалось.

Микроскопически во всех полученных образцах наблюдался выраженный периваскулярный и

перичеллюлярный отек вещества мозга с сетчатым разряжением мозговой ткани, набуханием, появлением крупных базофильных клеток (дистрофических клеток мозга). В полнокровных сосудах микроциркуляторного русла выявлялся эритроцитарный стаз, в отдельных полях зрения отмечалась периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. В аутоптатах, полученных из ствола мозга, обнаруживались отдельные очаги демиелинизации нервных волокон. Мозговые оболочки имели полнокровные паретически расширенные сосуды.

В целом патогистологическая картина соответствовала острому вирусному поражению вещества головного мозга с активной реакцией глии, микрососудов и выраженными дистрофическими процессами как в телах нейронов, так и нервных волокнах (рис.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

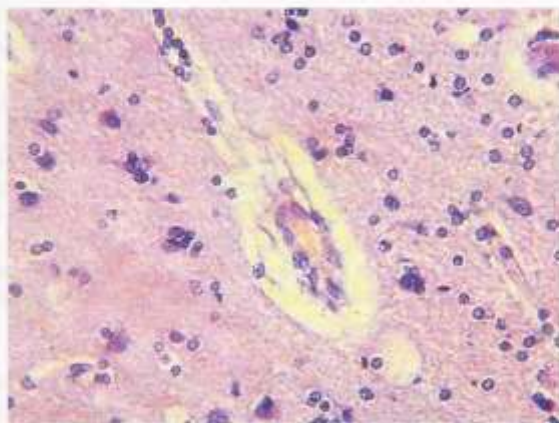
1. Пациенты с новой коронавирусной инфекцией в периоде клинических проявлений имеют когнитивные нарушения легкой степени.

2. В структуре когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19 наиболее часто встречаются оптико-пространственные нарушения, нарушение операций счета, повторения фразовых выражений и скорости повторения слов, абстрактного мышления и долговременной памяти.

3. Морфологические исследования подтвердили наличие резкого полнокровия и тромбозов мелких сосудов преимущественно теменно-затылочных областей и сосудов основания головного мозга у пациентов, умерших от COVID-19.

4. Гистологическая картина у умерших от COVID-19 пациентов соответствует острому вирусному поражению вещества головного мозга с активной реакцией глии, микрососудов и выраженными дистрофическими процессами как в телах нейронов, так и нервных волокнах.

Рис. Микропрепарат головного мозга пациента, умершего от новой коронавирусной инфекции COVID-19



Примечание: слева – периваскулярный и перичеллюлярный отек, реакция глии, сетчатое разряжение мозгового вещества ($\times 100$); справа – участки демиелинизации в стволе мозга ($\times 40$).



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological update and weekly operational update. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (date of access – 01.06.2023).
2. Bhaskar S., Bradley S., Israeli-Korn S. et al. Chronic neurology in COVID-19 era: Clinical considerations and recommendations from the REPROGRAM Consortium. *Front Neurol.* 2020; 11: 664. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00664>.
3. Фурман Е.Г., Репецкая М.Н., Корюкина И.П. Поражение нижних дыхательных путей и легких при коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых: сходства и отличия (обзор литературы). *Пермский медицинский журнал.* 2020; 37(2): 5–14. [Furman E.G., Repetskaya M.N., Koryukina I.P. Lower airways and lungs affection in coronavirus infection COVID-19 among children and adults: Similarities and differences (review of literature). *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal.* 2020; 37(2): 5–14 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17816/pmj3725-14>. EDN: QWOJDW.
4. Новикова Л.Б., Акопян, А.П., Шарарова К.М., Латыпова Р.Ф. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020; 26(3): 317–326. [Novikova L.B., Akopian A.P., Shararova K.M., Latypova R.F. Neurological and mental disorders associated WITH COVID-19. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020; 26(3): 317–326 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326>. EDN: PBXPCF.
5. Saad M., Omrani A.S., Baig K. et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: A single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis.* 2014; 29: 301–6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.003>.
6. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020; 382(23): 2268–70. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.
7. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6): 683–90. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
8. Roman G.C., Spencer P.S., Reis J. et al. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci.* 2020; 414: 116884. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2020.116884>.
9. Arabi Y.M., Harthi A., Hussein J. et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection.* 2015; 43(4): 495–501. <https://dx.doi.org/10.1007/s15010-015-0720-y>.
10. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): 767–83. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
11. Machhi J., Herskovitz J., Senan A.M. et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infection. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020; 15(3): 359–86. <https://dx.doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>.
12. Eliezer M., Hautefort C., Hamel A.L. et al. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146(7): 674–75. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0832>.
13. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
14. Hashir A.A., Mufaddal N.D., Alifian A. et al. SARS-CoV-2 and the brain: What do we know about the causality of cognitive COVID? *J Clin Med.* 2021; 10(15): 3441. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10153441>.
15. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7(7): 611–27. [https://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).

Поступила/Received: 12.01.2023

Принята в печать/Accepted: 12.06.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Виктор Владимирович Машин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 432008, г. Ульяновск, ул. Лихачева, д. 12. E-mail: victor_mashin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>

Людмила Анатольевна Белова, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, декан медицинского факультета медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 432008, г. Ульяновск, ул. Лихачева, д. 12. E-mail: labelova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5603>

Евгений Михайлович Дудиков, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 432008, г. Ульяновск, ул. Лихачева, д. 12. E-mail: dudikoveygen80@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4105-5687>

Елена Васильевна Слесарева, д.м.н., профессор кафедры общей и клинической морфологии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 432063, г. Ульяновск, ул. Архитектора Ливчака, д. 2/1. E-mail: gistology2@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3326-7863>

Динара Ришатовна Долгова, к.б.н., доцент кафедры физиологии и патофизиологии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 4321017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. E-mail: dolgova.dinara@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5475-7031>

Кирилл Евгеньевич Никишин, ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ординатор кафедры хирургии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 432017, г. Ульяновск, ул. III Интернационала, д. 5. E-mail: kirill.nikishin93@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0125-323X>

Юрий Александрович Ляльченко, студент 5 курса медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Адрес: 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. архитектора Ливчака, д. 2/1. E-mail: lyalchenko96@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8151-8068>

ABOUT THE AUTHORS:

Victor V. Mashin, MD, professor, head of the Department of neurology, neurosurgery and medical rehabilitation of the Faculty of medicine, Ulyanovsk State University. Address: 432008, Ulyanovsk, 12 Likhacheva Str. E-mail: victor_mashin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>

Lyudmila A. Belova, MD, professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical rehabilitation, dean of the Faculty of medicine, Ulyanovsk State University. Address: 432008, Ulyanovsk, 12 Likhacheva Str. E-mail: labelova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5603>

Evgeniy M. Dudikov, assistant at the Department of neurology, neurosurgery and medical rehabilitation of the Faculty of medicine, Ulyanovsk State University. Address: 432008, Ulyanovsk, 12 Likhacheva Str. E-mail: dudikovveygene80@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4105-5687>

Elena V. Slesareva, MD, professor of the Department of general and clinical morphology of the Faculty of medicine named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. Address: 432063, Ulyanovsk, 2/1 Arkhitekora Livchaka Str. E-mail: gistology2@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3326-7863>

Dinara R. Dolgova, PhD in Biological Sciences, associate professor of the Department of physiology and pathophysiology of the Faculty of medicine named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. Address: 4321017, Ulyanovsk, 42 L. Tolstogo Str. E-mail: dolgova.dinara@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5475-7031>

Kirill E. Nikishin, resident of the Department of anesthesiology and intensive care, resident of the Department of surgery of the Faculty of postgraduate education, Ulyanovsk State University. Address: 432017, Ulyanovsk, 5 III Internatsionala Str. E-mail: kirill.nikishin93@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0125-323X>

Yuri A. Lyalchenko, 5th year student of the Faculty of medicine, Ulyanovsk State University. Address: 432063, Ulyanovsk, 2/1 Arkhitekora Livchaka Str. E-mail: lyalchenko96@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8151-8068>

©Т.Н. Семенова, В.Н. Григорьева, О.В. Занозина, С.А. Суханов, 2023

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И COVID-19

Т.Н. СЕМЕНОВА¹, В.Н. ГРИГОРЬЕВА¹, О.В. ЗАНОЗИНА^{1,2}, С.А. СУХАНОВ¹¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Аннотация. Гипертоническая церебральная микроангиопатия (гЦМА), сахарный диабет (СД) 2-го типа и COVID-19 являются независимыми факторами развития когнитивного дефицита, но данных о потенцировании их негативного влияния на познавательные функции нет.

Цель – определить влияние СД 2-го типа и перенесенного COVID-19 на выраженность и особенности когнитивных нарушений у пациентов с гЦМА.

Материалы и методы. Обследовано 33 больных с гЦМА, 30 с гЦМА и СД 2-го типа и 33 с гЦМА и СД 2-го типа, перенесших COVID-19 за предшествовавший год. Проводились клиничко-неврологический осмотр, нейровизуализация, оценка когнитивных нарушений с применением Батареи лобной дисфункции (FAB) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA).

Результаты. Больные с сочетанием СД 2-го типа и гЦМА отличались от больных с изолированной гЦМА большей выраженностью регуляторной дисфункции по данным FAB. Перенесенный на протяжении предшествовавшего года COVID-19 усугублял когнитивные расстройства у больных с гЦМА в сочетании с СД 2-го типа, о чем свидетельствовал анализ результатов MoCA. 82% пациентов с гЦМА и СД 2-го типа, перенесшие COVID-19, имели умеренные или выраженные когнитивные нарушения по данным MoCA. Нарастание когнитивного дефицита у этой категории пациентов происходило преимущественно за счет ухудшения зрительно-пространственных и мнестических функций.

Заключение. СД 2-го типа приводит к нарастанию регуляторной дисфункции у больных с гЦМА. COVID-19 способствует усугублению когнитивного снижения у больных с сочетанием гЦМА и СД 2-го типа, отрицательно влияя прежде всего на зрительно-пространственную и мнестическую сферы познавательной деятельности.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, регуляторная дисфункция, гипертоническая церебральная микроангиопатия, сахарный диабет 2-го типа, COVID-19.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Т.Н. Семенова, В.Н. Григорьева, О.В. Занозина, С.А. Суханов. Когнитивные нарушения у больных с гипертонической церебральной микроангиопатией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и COVID-19.

Терапия. 2023; 9(5): 38–44.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.38-44>

COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPERTONIC CEREBRAL MICROANGIOPATHY ASSOCIATED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND COVID-19

SEMENOVA T.N.¹, GRIGORYEVA V.N.¹, ZANOZINA O.V.^{1,2}, SUKHANOV S.A.¹¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod²N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital

Abstract. Hypertonic cerebral microangiopathy (hCMA), type 2 diabetes mellitus (DM) and COVID-19 are independent factors in cognitive deficits development, but there there are no data concerning potentiation of their negative impact at cognitive functions.

The aim: to reveal the impact of type 2 DM and survived COVID-19 at the severity and peculiarities of cognitive disorders in patients with hCMA.

Materials and methods. We examined 33 patients with hCMA, 30 with hCMA and type 2 DM, and 33 with hCMA and type 2 DM who had undergone COVID-19 in the previous year. Clinical and neurological examination, neuroimaging, estimation of cognitive disorders using Frontal dysfunction Battery (FAB) and Montreal cognitive assessment scale (MoCA) were performed.

Results. Patients with a combination of type 2 DM and hCMA differed from patients with isolated hCMA in a greater severity of regulatory dysfunction according to FAB data. Taken place during the previous year, COVID-19 exacerbated cognitive impairment in patients with hCMA in combination with type 2 DM, as evidenced by the analysis of the results of MoCA. 82% of patients with hCMA and type 2 DM who underwent COVID-19 had moderate or severe cognitive disorders according to MoCA data. The increase in cognitive deficit in this category of patients occurred mainly due to the deterioration of visuospatial and mnesic functions.

Conclusion. Type 2 diabetes melitus leads to an increase in regulatory dysfunction in patients with hCMA. COVID-19 contributes to the aggravation of cognitive decline in patients with a combination of hCMA and type 2 DM, negatively affecting primarily the visuospatial and mnesic spheres of cognitive activity.

Key words: cognitive disorders, regulatory dysfunction, hypertensive cerebral microangiopathy, type 2 diabetes mellitus, COVID-19.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Semenova T.N., Grigoryeva V.N., Zanozina O.V., Sukhanov S.A. Cognitive disorders in patients with hypertonic cerebral microangiopathy associated with type 2 diabetes mellitus and COVID-19.

Therapy. 2023; 9(5): 38–44.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.38-44>

ВВЕДЕНИЕ

Гипертоническая церебральная микроангиопатия, сахарный диабет (СД) 2-го типа признаны независимыми факторами риска развития когнитивных нарушений, а их сочетание ускоряет и усиливает когнитивный дефицит у больных [1–3]. Наряду с этим лица с артериальной гипертензией и СД 2-го типа подвержены более высокому риску заболевания новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) [4], которая также негативно сказывается на познавательной деятельности человека [5, 6].

В то же время характер влияния на когнитивные функции указанных заболеваний в случае их сочетания друг с другом изучен мало. Между тем прояснение этого вопроса имеет не только теоретическое, но и практическое значение, поскольку может повлиять на выбор стратегии терапии больных.

Цель исследования – определить влияние СД 2-го типа и перенесенного COVID-19 на выраженность и особенности когнитивных нарушений у пациентов с гипертонической церебральной микроангиопатией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование по методологии являлось клиническим ретроспективным наблюдательным. Обследовано 33 больных с гипертонической цере-

бральной микроангиопатией (гЦМА; 1-я группа: 19 мужчин и 14 женщин, $59,8 \pm 11,2$ лет, 35–80 лет), 30 больных с гЦМА и СД 2-го типа (2-я группа, 15 мужчин и 15 женщин, $63,9 \pm 7,6$ лет, 46–77 лет) и 33 больных с гЦМА и СД 2-го типа, перенесших на протяжении предшествовавшего года COVID-19 (3-я группа: 18 мужчин и 15 женщин, средний возраст $60,8 \pm 8,1$ лет, 37–72 лет). Больные 1-й и 2-й групп наблюдались нами за год до начала пандемии COVID-19 и соответственно не имели указанной патологии в анамнезе.

Критериями включения в исследование являлись возраст от 35 до 80 лет, наличие клинически и нейровизуализационно верифицированной гЦМА, подписанное информированное согласие на проведение обследования и публикацию его результатов без указания имени.

Критериями невключения служили наличие онкологической патологии, тяжелая коморбидная соматическая и/или психическая патология, черепно-мозговая травма тяжелой или средней степени тяжести в анамнезе, инсульт, инфекционные и аутоиммунные заболевания центральной нервной системы, указания в анамнезе на нейродегенеративное заболевание головного мозга, а для больных 3-й группы также данные о перенесенном COVID-19 более чем за 12 мес до настоящего исследования.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский

исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Доказательствами перенесенного COVID-19 у больных 3-й группы являлись представленные больными данные медицинской документации, которые содержали указание на перенесенный на протяжении предшествовавших 1–12 мес COVID-19, а именно: сведения о наличии у больного за предшествовавший год клинических проявлений острой респираторной инфекции в сочетании с положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 или антигена SARS-CoV-2.

Всем пациентам проводился соматический и клинико-неврологический осмотр, оценка когнитивных функций, нейровизуализационное исследование. При оценке соматического статуса учитывался стаж заболевания по СД 2-го типа (годы), наличие таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий и ожирение. Выполнялось клиническое нейропсихологическое исследование по методике А.Р. Лурия с дополнительным использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (англ. Montreal Cognitive Assessment, сокр. MoCA), Батарей лобной дисфункции (англ. Frontal Assessment Battery, сокр. FAB).

По данным MoCA, диагностировались отсутствие или легкие когнитивные нарушения (суммарный показатель 26–30 баллов) либо умеренные/выраженные когнитивные нарушения (суммарный показатель 25 и менее баллов). По результатам выполнения FAB, выраженная регуляторная дисфункция диагностировалась при суммарной оценке менее 12 баллов, умеренная – 12–15 баллов, легкая/отсутствие регуляторных нарушений – 16–18 баллов.

Для скрининговой диагностики тревожно-депрессивных расстройств использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, сокр. HADS).

Нейровизуализационное исследование проводилось на томографе General Electric Signa Infinity HiSpeed Plus (1,5 Тл), протокол которого включал следующие импульсные последовательности: T2, T1, FLAIR, T2*GRE (для верификации зон отложения дериватов гемоглобина). Степень выраженности поражения белого вещества полушарий головного мозга (гиперинтенсивность белого вещества, ГИБВ) оценивалась по модифицированной шкале Fazekas (1987): 0 – отсутствие ГИБВ, 1-я степень – единичные очаги, 2-я степень – наличие как единичных, так и частично сливных очагов, 3-я степень – сливные очаги.

Диагноз гЦМА устанавливался при наличии в анамнезе диагноза артериальной гипертензии, клинических и нейровизуализационных признаков церебральной микроангиопатии по данным

магнитно-резонансной томографии (МРТ) с оценкой по критериям STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE) и причинно-следственной взаимосвязи между ними.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation). Для определения нормальности распределения количественных данных использовался критерий Шапиро–Уилка. Для количественных показателей, имеющих гауссовское распределение, выполнялся расчет средних арифметических величин и стандартных отклонений ($M \pm SD$). В случае описания количественных данных, распределение которых не подчинялось закону нормального распределения, рассчитывалась медиана (Me) и интерквартильный размах в виде 25 и 75% процентилей ($Me [25–75]$). Номинальные данные представлялись в виде абсолютных значений с расчетом процентных долей.

Для множественного сравнения (в трех группах) по одному количественному показателю, имеющему ненормальное распределение, либо порядковому показателю применялся критерий Краскела–Уоллиса, в случае нормального распределения данных – дисперсионный анализ (ANOVA).

Сравнение количественных признаков, подчиняющихся закону гауссовского распределения, в двух группах проводилось с использованием t -критерия, в случае ненормального распределения показателей – U -критерия Манна–Уитни. При множественном сравнении данных, когда возрастала вероятность возникновения ошибок первого рода, проводилась корректировка уровня значимости по методу Бенджамини–Хохберга. Анализ различий частот признаков в независимых выборках осуществлялся с помощью критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. За критический уровень значимости принималось значение $p < 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная характеристика пациентов 1–3-й групп исследования приведена в *таблице*. Участники в указанных трех группах статистически значимо не отличались по социодемографическим характеристикам, выраженности ГИБВ, тяжести тревоги и депрессии (по HADS), а также наличию таких сопутствующих заболеваний, как фибрилляция предсердий, избыточная масса тела. Пациенты 2-й и 3-й групп не имели значимых различий по длительности течения СД 2-го типа.

Суммарная оценка по MoCA составила в 1-й, 2-й и 3-й группах 27,0 [24,0; 27,5], 25,5 [23,0; 27,0], 23,0 [21,0; 24,0] балла соответственно, и эти показатели статистически значимо различались в сравниваемых группах (критерий Краскелла–Уоллиса, $p=0,000$).

Таблица. Сравнительная характеристика пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп

Характеристики	1-я группа, n=33	2-я группа, n=30	3 группа, n=33	p
Мужчины, n (%)	19 (57,6%)	15 (50,0%)	18 (54,5%)	$p_{1-2}=0,617^*$
Женщины n (%)	14 (42,4%)	15 (50,0%)	15 (45,5%)	$p_{2-3}=0,803^*$ $p_{1-3}=0,460^*$
Средний возраст, годы, M±SD	59,8±11,2	63,9±7,6	60,8±8,1	0,189**
Стаж сахарного диабета 2-го типа, M±SD	–	11,0±7,2	12,1±7,8	0,570***
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (9,1%)	4 (13,3%)	4 (12,1%)	$p_{1-2}=0,700^*$ $p_{2-3}=1,000^*$ $p_{1-3}=1,000^*$
Избыточная масса тела (индекс массы тела >25 кг/м ²), n (%)	18 (54,5%)	17 (56,7%)	16 (48,5%)	$p_{1-2}=1,000^*$ $p_{2-3}=0,616^*$ $p_{1-3}=0,806^*$
Изменения белого вещества головного мозга по данным МРТ: Fazekas 2–3 n (%)	17 (51,5%)	18 (60,0%)	21 (63,6%)	$p_{1-2}=0,460^*$ $p_{2-3}=0,800^*$ $p_{1-3}=0,334^*$
HADS, уровень тревоги, Me [25; 75 перцентили]	10,0 [5,0; 12,0]	8,0 [6,0; 12,0]	10,0 [7,0; 14,0]	0,151****
HADS, уровень депрессии, Me [25; 75 перцентили]	6,0 [3,0; 11,5]	7,5 [4,0; 12,0]	8,0 [4,5; 12,0]	0,578****

Примечание: * – критерий Фишера; ** – ANOVA; *** – t-критерий; **** – критерий Краскелла–Уоллиса; n (%) – абсолютное число больных и доля в процентах; M±SD – среднее значение плюс/минус стандартное отклонение; Me [25–75 перцентили] – медиана [25–75 перцентили].

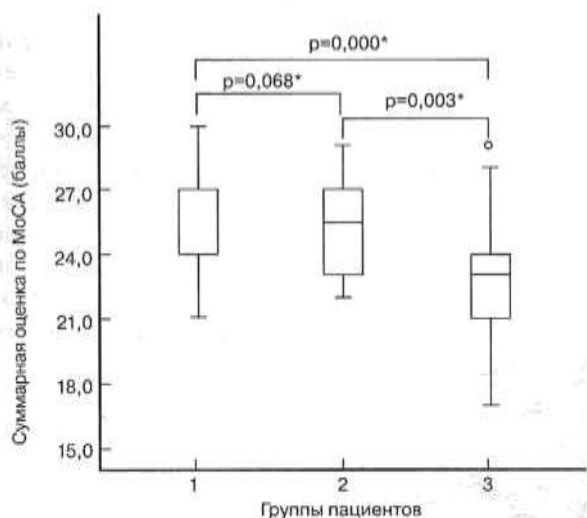
Последующее попарное сравнение показателей MoCA у пациентов указанных групп при помощи критерия Манна–Уитни с поправкой по методу Бенджамини–Хохберга указало на статически значимо более выраженное снижение когнитивных функций у пациентов, перенесших на протяжении предшествующего года COVID-19 (рис. 1).

Показатель FAB в 1-й, 2-й и 3-й группах был равен 16,0 [15,0;17,0], 15,0 [14,0;16,0] и 15,0 [13,0;16,0] баллам соответственно. Было выявлено статистически значимое различие выражен-

ности регуляторной дисфункции (оцененной по FAB) в исследуемых группах (критерий Краскелла–Уоллиса, $p=0,014$). Результаты попарного сравнения групп показали, что пациенты с изолированной гЦМА имели статистически более высокий показатель по FAB, чем участники 2-й и 3-й групп (рис. 2).

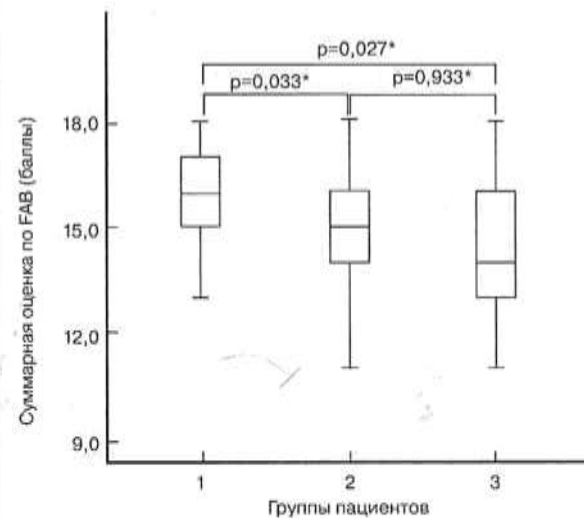
По данным анализа таблиц сопряженности, обнаружена статистически значимая связь между наличием умеренных/выраженных когнитивных нарушений по MoCA и принадлежностью больных

Рис. 1. Суммарная оценка показателей исследованных пациентов по шкале MoCA (Me [25–75])



Примечание: * – применялся критерий Манна–Уитни с поправкой по методу Бенджамини–Хохберга.

Рис. 2. Суммарная оценка показателей исследованных пациентов по FAB (Me [25–75])



Примечание: * – применялся критерий Манна–Уитни с поправкой по методу Бенджамини–Хохберга.

к одной из трех указанных групп (Хи-квадрат=13,1, $p=0,001$). Парное сравнение частоты встречаемости умеренных/выраженных когнитивных нарушений показало, что такие расстройства статистически значимо чаще выявлялись в 3-й группе пациентов, чем в 1-й и 2-й ($p=0,001$ и $p=0,015$ соответственно; рис. 3). До 82% пациентов с гЦМА и СД 2-го типа, перенесшие COVID-19 на протяжении предшествовавшего года, имели умеренные или выраженные когнитивные нарушения.

Сравнение исследуемых групп по субтестам МоСА свидетельствует, что пациенты с изолированной гЦМА (1-я группа) чаще безошибочно справлялись с заданиями, вовлекающими преимущественно произвольное внимание и регуляторные функции, а именно с субтестами «Создание альтернирующего пути» и «Повторение фразы», чем пациенты 2-й ($p=0,041$ и $p=0,017$ соответственно) и 3-й групп ($p=0,032$ и $p=0,008$ соответственно).

В то же время больные, перенесшие COVID-19, по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп чаще допускали пространственные ошибки в субтесте «Зрительно-конструктивные навыки, Куб» ($p=0,003$ и $p=0,019$ соответственно) и имели более низкий балл в субтесте «Отсроченное воспроизведение» пяти слов (1,0 [0,0; 3,0] и 4,0 [3,0; 5,0], $p=0,000$, и 1,0 [0,0; 3,0] и 4,0 [2,5; 4,0], $p=0,001$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Когнитивные нарушения представляют важную медико-социальную проблему, существенно ограничивая трудоспособность пациентов и их независимость от посторонней помощи в повседневной жизни [1, 3]. В настоящее время доказано негативное влияние СД 2-го типа на когнитивные функ-

ции, связанное как с развитием микроангиопатии, так и непосредственным повреждением нейронов в условиях хронической гипергликемии [7–10]. В частности, установлено, что наличие сахарного СД 2-го типа у пожилых пациентов на 50% увеличивает риск развития деменции [11]. Снижение когнитивных функций при СД 2-го типа ассоциировано с возрастом, уровнем образования, длительностью диабета, недостаточным гликемическим контролем, высоким уровнем общего холестерина и триглицеридов в крови, ожирением и ретинопатией [3, 8, 9].

Полученные нами данные указывают на то, что при сочетании СД 2-го типа с гЦМА у больных имеется более выраженная регуляторная дисфункция по FAB, чем у пациентов с изолированной гЦМА. Это согласуется с установленными другими авторами фактами, согласно которым СД 2-го типа способствует снижению скорости обработки информации и нарушению регуляторных (управляющих) функций [3].

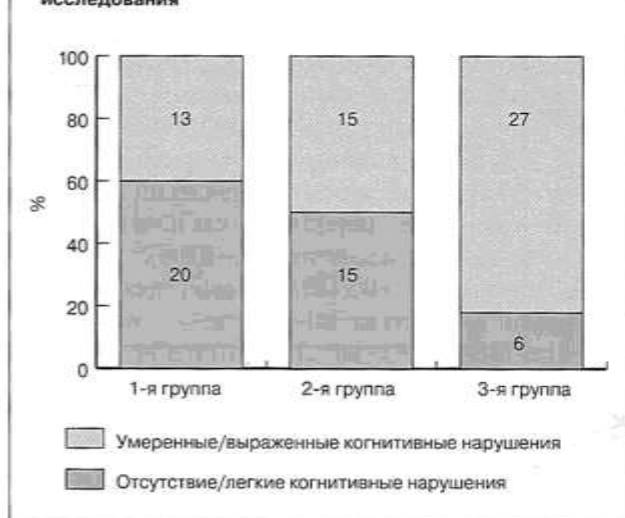
Выявленные различия в степени регуляторной дисфункции у пациентов с гЦМА и с гЦМА в сочетании с СД 2-го типа не могут быть объяснены большей интенсивностью сосудистого поражения головного мозга на фоне диабетической микроангиопатии, так как степень поражения белого вещества головного мозга по шкале Fazekas у пациентов разных групп статистически значимо не различалась. Не имели различий и уровни тревоги и депрессии у пациентов исследованных групп, поэтому этот фактор также не может объяснить выявленные различия оценок когнитивных функций. Полученные данные указывают на важность оценки у пациентов с сочетанием гЦМА и СД 2-го типа регуляторных функций, поскольку их нарушения негативно сказываются на повседневных навыках пациентов, и такого рода расстройства важно выявлять своевременно [12].

Анализ результатов МоСА свидетельствует о том, что перенесенный COVID-19 усугубляет когнитивные нарушения у больных с гЦМА в сочетании с СД 2-го типа. К настоящему времени опубликовано достаточно много работ, указывающих на развитие когнитивных нарушений после перенесенного COVID-19. По данным разных авторов, распространенность когнитивной дисфункции после COVID-19 варьирует от 21 до 80% в зависимости от возраста пациентов, давности и тяжести перенесенной инфекции [13–15].

В нашей работе обращает на себя внимание тот факт, что перенесшие новую коронавирусную инфекцию больные с гЦМА, как изолированной, так и сочетавшейся с СД 2-го типа, имели более выраженные зрительно-пространственные и мнестические нарушения, чем пациенты без COVID-19 в анамнезе.

В этом плане интерес представляют результаты

Рис. 3. Число пациентов с когнитивными нарушениями разной степени выраженности в 1-й, 2-й и 3-й группах исследования



метанализа Premraj L. et al. (2022) и проспективного исследования Mendez R. et al. (2022), указывающие на преобладание нарушений памяти в структуре постковидного когнитивного дефицита [13, 16]. Эти данные могут обсуждаться в контексте гипотезы, согласно которой COVID-19, вызывая системное воспаление, окислительный стресс, прямую вирусную инвазию и прямое цитолитическое повреждение β -клеток, повышает риск развития болезни Альцгеймера [12, 17], сопровождающейся нарушениями памяти и пространственной ориентировки. СД 2-го типа также в 1,5 раза увеличивает риск болезни Альцгеймера [2]. В связи с этим целесообразно осуществлять динамическое наблюдение за зрительно-пространственными навыками и памятью у перенесших новую коронавирусную инфекцию больных с гЦМА в сочетании с СД-го 2 типа для своевременной диагностики прогрессирующего снижения этих функций как раннего признака нейродегенеративного заболевания головного мозга.

Ограничением нашего исследования стало относительно небольшое число обследованных больных, отсутствие учета давности (в месяцах) пере-

несенной новой коронавирусной инфекции и ее тяжести, а также характера осложнений СД 2-го типа и коморбидных СД 2-го типа метаболических расстройств, способных негативно влиять на когнитивный статус пациентов. Эти ограничения планируется преодолеть в последующих исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД 2-го типа приводит к нарастанию регуляторной дисфункции у больных с гЦМА. Перенесенный COVID-19 усугубляет когнитивные расстройства у больных с сочетанием гЦМА и СД 2-го типа. Почти 82% пациентов с гЦМА и СД 2-го типа, перенесших на протяжении предшествующего года новую коронавирусную инфекцию, имеют умеренные или выраженные когнитивные нарушения по шкале MoCA. Нарастание когнитивного дефицита у этой категории пациентов происходит прежде всего за счет ухудшения зрительно-пространственных и мнестических функций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Боголепова А.Н. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Медицинский совет. 2020; (8): 29–37. [Bogolepova A.N. Cognitive and emotional impairment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020; (8): 29–37 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-29-37>. EDN: MKIEEK.
2. Cheng G., Huang C., Deng H., Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: A meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013; 28(5): 441–49. <https://dx.doi.org/10.2147/CIA.S48926>.
3. Damanik J., Yunir E. Type 2 diabetes mellitus and cognitive impairment. *Acta Med Indones*. 2021; 53(2): 213–20.
4. Lima-Martinez M.M., Boada C.C., Madera-Silva M.D. et al. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler*. 2021; 33(3): 151–57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>.
5. Hugon J., Msika E.-F., Queneau M. et al. Long COVID: Cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol*. 2022; 269(1): 44–46. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10655-x>.
6. Tavares-Junior J.W.L., de Souza A.C.C., Borges J.W.P. et al. COVID-19 associated cognitive impairment: A systematic review. *Cortex*. 2022; 152: 77–97. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2022.04.006>.
7. Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. Диабетические микроангиопатии: механизмы развития, подходы к терапии. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018; 18(2): 91–96. [Biryukova E.V., Shinkin M.V. Diabetic microangiopathies: mechanisms of development, approaches to the therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya = Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology*. 2018; 18(2): 91–96 (In Russ.)]. EDN: UQXDNO.
8. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 1011–19. <https://dx.doi.org/10.2147/CIA.S48926>.
9. Sun L., Diao X., Gang X. et al. Risk Factors for cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2020; 2020: 4591938. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/4591938>.
10. Moheet A., Mangia S., Seaquist E.R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann NY Acad Sci*. 2015; 1353: 60–71. <https://dx.doi.org/10.1111/nyas.12807>.
11. Belikina D.V., Malysheva E.S., Petrov A.V. et al. COVID-19 in patients with diabetes: clinical course, metabolic status, inflammation, and coagulation disorder. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2020; 12(5): 6–18. <https://dx.doi.org/10.17691/stm2020.12.5.01>.
12. Kohut A.O., Chaban O.S., Burdeinyi A.O. et al. Post-COVID cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Wiad Lek*. 2022; 75(8 pt 1): 1895–99. <https://dx.doi.org/10.36740/WLek202208113>.
13. Mendez R., Balanza-Martinez V., Luperdi S.C. et al. Long-term neuropsychiatric outcomes in COVID-19 survivors: A 1-year longitudinal study. *J Intern Med*. 2022; 291(2): 247–51. <https://dx.doi.org/10.1111/joim.13262>.
14. Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021; 46: 39–48. <https://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019>.
15. Miskowiak K.W., Fugledalen L., Jespersen A.E. et al. Trajectory of cognitive impairments over 1 year after COVID-19 hospitalisation: Pattern, severity, and functional implications. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022; 59: 82–92. <https://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.04.004>.
16. Premraj L., Kannapadi N. V., Briggs J. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022; 434: 120162. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>.

17. Wang H., Lu J., Zhao X. et al. Alzheimer's disease in elderly COVID-19 patients: potential mechanisms and preventive measures. *Neurol Sci.* 2021; 42(12): 4913–20. <https://dx.doi.org/10.1007/s10072-021-05616-1>.

Поступила/Received: 09.01.2023

Принята в печать/Accepted: 09.06.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Татьяна Николаевна Семенова, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: neurotmdoc@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-2544>

Вера Наумовна Григорьева, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: vrgrf@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>

Ольга Владимировна Занозина, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: zwx2@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>

Сергей Александрович Суханов, аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: sukhanov.aleck@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Tatyana N. Semenova, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of nervous diseases, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina i Pozharskogo Sq. E-mail: neurotmdoc@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-2544>

Vera N. Grigorieva, MD, professor, head of the Department of nervous diseases, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina i Pozharskogo Sq. E-mail: vrgrf@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>

Olga V. Zanozina, MD, associate professor, professor of the Department of hospital therapy and general medical practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina i Pozharskogo Sq. E-mail: zwx2@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>

Sergey A. Sukhanov, postgraduate student of the Department of hospital therapy and general medical practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina i Pozharskogo Sq. E-mail: sukhanov.aleck@yandex.ru

©С.С. Кабыш, С.В. Прокопенко, М.Б. Абдуллаев, 2023

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, И В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЯ

С.С. КАБЫШ^{1,2}, С.В. ПРОКОПЕНКО^{1,3}, М.Б. АБДУЛЛАЕВ¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона»

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, г. Красноярск

Аннотация. Когнитивные нарушения (КН) у пациентов, перенесших ишемический инсульт, формируются в остром периоде заболевания и в последующие периоды становятся значительной проблемой. Развитие КН также является одним из возможных последствий COVID-19.

Цель – оценить когнитивный статус и динамику КН у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией, и у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Материал и методы. В исследование были включены три группы пациентов: группы 1 и 2 – пациенты в остром периоде COVID-19, осложненного пневмонией (в разные временные периоды наблюдения), группа 3 – пациенты в остром периоде полушарного ишемического инсульта. Нейropsychологический статус участников оценивался с помощью шкал MMSE, MoCA, FAB, теста рисования часов. Оценка эмоционально-волевой сферы проводилась по шкале HADS.

Результаты. КН были выявлены во всех трех группах исследования. В группе 1 по сравнению с группой 2 наблюдались более выраженные нарушения по данным neuropsychологических шкал MMSE, MoCA и FAB ($p < 0,001$). Кроме того, при поступлении в стационар в группе 1 отмечались более грубые расстройства когнитивных функций по MMSE относительно группы 3 ($p = 0,001$). При сопоставлении когнитивного статуса в группах 2 и 3 при поступлении у пациентов группы 3 были хуже показатели по MMSE ($p < 0,001$), MoCA ($p < 0,001$) и FAB ($p < 0,001$). При оценке динамики КН во всех трех группах статистически значимая тенденция к их улучшению была только в группе 3 ($p < 0,001$).

Заключение. КН были выявлены во всех исследуемых группах, при этом наиболее выраженные расстройства отмечались в группе 1. При анализе состояния когнитивных функций в группе 3 имела место тенденция к их восстановлению по мере течения острого периода инсульта, чего не наблюдалось в группах 1 и 2.

Ключевые слова: COVID-19, инсульт, когнитивные нарушения, коронавирусная инфекция, пандемия, постинсультные когнитивные нарушения.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: С.С. Кабыш, С.В. Прокопенко, М.Б. Абдуллаев. Когнитивные нарушения у пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией и в остром периоде ишемического инсульта: сходства и различия.

Терапия. 2023; 9(5): 45–50.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.45-50>

COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS DURING THE ACUTE PERIOD OF CORONAVIRUS INFECTION COMPLICATED BY PNEUMONIA AND DURING THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE: SIMILARITIES AND DIFFERENCES

KABYSH S.S.^{1,2}, PROKOPENKO S.V.^{1,3}, ABDULLAYEV M.B.¹

¹Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

²I.S. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20

³Federal Research and Clinical Center of FMBA of Russia, Krasnoyarsk

Abstract. Cognitive disorders (CD) in ischemic stroke patients are formed in the acute period of the disease and become a significant problem in latest periods. CD development is also one of the possible consequences of COVID-19.

The aim: to estimate the cognitive status and dynamics of CD in patients with a novel coronavirus infection complicated by pneumonia and in patients in the acute period of ischemic stroke.

Material and methods. The study included three groups of patients: groups 1 and 2 – patients in the acute period of COVID-19 complicated by pneumonia (in different time periods of observation), group 3 – patients in the acute period of hemispheric ischemic stroke. Neuropsychological status of the participants was assessed using the MMSE, MoCA, FAB scales, and clock drawing test. The evaluation of the emotional-volitional sphere was carried out according to the HADS scale.

Results. CDs were found in all three study groups. In group 1, comparatively with group 2, there were more expressed disorders according to the neuropsychological scales MMSE, MoCA and FAB ($p < 0,001$) data. In addition, upon admission to the hospital in group 1, there were more severe disorders of cognitive functions according to MMSE relatively to group 3 ($p = 0,001$). When comparing the cognitive status in groups 2 and 3 at admission, patients in group 3 had worse scores in MMSE ($p < 0,001$), MoCA ($p < 0,001$) and FAB ($p < 0,001$). When assessing the dynamics of CD in all three groups, a statistically significant tendency towards their improvement was only in group 3 ($p < 0,001$).

Conclusion. CD was detected in all the studied groups, with the most expressed disorders observed in group 1. When analyzing cognitive functions condition in group 3, there was a tendency for their recovery as the acute period of stroke was going on, which was not observed in groups 1 and 2.

Key words: COVID-19, stroke, cognitive disorders, coronavirus infection, pandemic, post-stroke cognitive disorders.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Kabysh S.S., Prokopenko S.V., Abdullayev M.B. Cognitive disorders in patients during the acute period of coronavirus infection complicated by pneumonia and during the acute period of ischemic stroke: Similarities and differences. *Therapy*. 2023; 9(5): 45–50.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.45-50>

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является второй по значимости причиной смерти во всем мире, при этом у 53,4% пациентов после острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) развиваются постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) [1]. После перенесенной коронавирусной инфекции так же, как и после перенесенного ОНМК, у пациентов возникают когнитивные нарушения (КН) [2–4].

Если при инсульте зоны поражения головного мозга, определяющие вероятное развитие КН, установлены достаточно четко, равно как и заболевание, предрасполагающие к развитию когнитивных расстройств [5, 6], то механизм развития, морфология КН при COVID-19 в настоящее время проходит этап изучения [7–10]. Считается, что в формировании КН при COVID-19 играют роль нейротропность вируса SARS-CoV-2, системное воспаление, применение искусственной вентиляции легких, эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция, приводящая к цереброваскулярной ишемии, острый респираторный дистресс-синдром в случае тяжелого течения инфекции [8]. Общеизвестен процесс определенного регресса неврологической симптоматики в остром периоде ишемического инсульта [11]. У определенной части пациентов регресс достигает значительной степени, у части пациентов тенденция к восстановлению когнитивных функций останавливается

и формирует ПИКН [12, 13]. Динамика состояния когнитивных функций при коронавирусной инфекции полноценно не изучена. В настоящий момент исследование когнитивной дисфункции и ее динамика при COVID-19 и инсульте являются актуальными.

Цель исследования – оценить когнитивный статус и динамику КН у пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией, и у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Набор пациентов проводился в отделении пульмонологии базового инфекционного госпиталя и в неврологическом отделении для больных с ОНМК на базе КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона» г. Красноярск. Пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Все пациенты были разделены на 3 группы. В группу 1 вошли 33 пациента с подтвержденной коронавирусной инфекцией в период наблюдения с декабря 2020 г. по март 2021 г., в группу 2 – 33 пациента с подтвержденной коронавирусной

инфекцией в период наблюдения с ноября 2021 г. по январь 2022 г., в группу № 3 – 37 пациентов в остром периоде ишемического инсульта (период наблюдения – с декабря 2019 г. по ноябрь 2022 г.). В группах с коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией, объем поражения легочной ткани составлял до 50%, в группе с ОНМК применялась шкала тяжести инсульта NIHSS, медиана составила 66. Возрастная медиана пациентов в группе 1 составила 50 лет, в группе 2 – 45 лет, в группе 3 – 63 лет. Пол пациентов в проводимом исследовании не учитывался.

Критерии включения для групп 1 и 2: пациенты с лабораторно подтвержденной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 и осложненной пневмонией (либо по данным эпидемиологического анамнеза); возраст 18–65 лет; температура тела ниже 37,0 °C после купирования интоксикационного синдрома; ясное сознание; отсутствие явлений дыхательной недостаточности ($SpO_2 > 95\%$).

Критерий включения для группы 3: пациенты с подтвержденным полушарным ишемическим инсультом по данным нейровизуализации; возраст 30–75 лет; ясное сознание.

Для пациентов всех трех групп необходимым условием включения в исследование было наличие законченного среднего образования.

Критерии исключения для групп 1 и 2: органическое поражение центральной нервной системы до коронавирусной инфекции; наличие явлений дыхательной недостаточности ($SpO_2 < 95\%$); наличие когнитивных нарушений или деменции до настоящего заболевания; гипертермия $\geq 37,0$ °C; нарушение сознания; наличие коморбидных состояний (сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 1-го и 2-го типа в стадии декомпенсации, алкоголизма, употребления наркотических препаратов до исследования).

Критерий исключения для группы 3: наличие соматического заболевания в стадии декомпенсации;

наличие эпилепсии в анамнезе или возникший эпилептический припадок в стационаре; пациенты с повторным ишемическим инсультом; геморрагический инсульт; пациенты с афазией средней или тяжелой степени; наличие патологии зрения и слуха.

Тестирование когнитивных функций в трех группах проводилось в первые дни госпитализации и за 1–2 дня перед выпиской из стационара. Шкалы, применявшиеся в исследовании: тест рисования часов, MMSE (Mini-Mental State Examination), FAB (Frontal Assessment Battery), MoCA (Montreal Cognitive Assessment). С помощью шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale – Госпитальная шкала тревоги и депрессии) выполнялась скрининговая оценка эмоционального состояния пациентов.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics v.19. Нормальность распределения количественных данных оценивалась с помощью статистического критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные оказались непараметрическими. Следующим этапом было проведено сравнение трех несвязанных групп при помощи критерия Краскела–Уоллиса, значения были $p < 0,05$. Далее применялся критерий Манна–Уитни для попарного сравнения несвязанных групп. Оценка динамики когнитивных функций при поступлении и выписке в каждой группе выполнялась с применением статистического критерия Вилкоксона. Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей – Me [P25; P75]. Различия между выборками считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительные показатели состояния когнитивных функций пациентов в группах 1, 2 и 3 при поступлении в стационар представлены в *таблице 1*. Из представленных в ней данных видно, что

Таблица 1. Результаты сравнения состояния когнитивных функций и эмоционально-волевой сферы в 1, 2 и 3-й группах пациентов при поступлении в стационар

Шкала	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
	Поступление 1 Декабрь 2020 г. – март 2021 г.	Поступление 2 Ноябрь 2021 г. – январь 2022 г.	Поступление 3 Декабрь 2019 г. – ноябрь 2022 г.	
MMSE	22 [19; 24]	28 [27; 29]	25 [23; 27]	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001^*$
MoCa	21 [19; 25]	25 [23; 27]	22 [19; 24]	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,9$ $p_{2-3} < 0,001^*$
FAB	10 [8; 12]	17 [16; 18]	12 [8; 13]	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,1$ $p_{2-3} < 0,001^*$
Тест рисования часов	10 [9; 10]	9 [9; 10]	9 [8; 10]	$p_{1-2} = 0,08$ $p_{1-3} = 0,12$ $p_{2-3} = 0,91$

Примечание: критерий Манна–Уитни. Знаком * отмечены статистически значимые величины ($p < 0,05$).

при поступлении в стационар наиболее грубые когнитивные нарушения наблюдались в группе 1. При сравнении показателей достоверно худшие результаты в группе 1 по сравнению с группой 2 были установлены по шкалам MMSE ($p < 0,001$), MoCA ($p < 0,001$), FAB ($p < 0,001$). Кроме того, в группе 1 отмечались достоверно худшие результаты по шкале MMSE в сопоставлении с группой 3 ($p < 0,001$). При сравнении показателей в группах 2 и 3 установлены более грубые КН у пациентов в остром периоде инсульта (группа 3) – по MMSE ($p < 0,001$), MoCA ($p < 0,001$) и FAB ($p < 0,001$). При оценке результатов теста рисования часов в исследуемых трех группах статистически значимых отличий не наблюдалось, что, вероятно, обусловлено сохранностью зрительно-пространственного гнозиса у исследованных пациентов при поступлении в стационар или малой чувствительностью шкалы.

В таблице 2 представлены результаты оценки состояния когнитивных функций у пациентов групп 1, 2 и 3 при выписке. Как следует из приведенных данных, в группе 2 при выписке из стационара показатели когнитивных функций были статистически значимо лучше, чем в группе 1, по шкалам MMSE ($p < 0,001$), MoCA ($p < 0,001$), FAB ($p < 0,001$). В группе 3 (пациенты с ишемическим инсультом) отмечались лучшие показатели когнитивных функций по данным MMSE ($p < 0,001$), MoCA ($p = 0,002$), FAB ($p < 0,001$), чем в группе 1. При сравнении показателей в группах 2 и 3 перед выпиской из стационара по большинству шкал принципиальных различий выявлено не было, за исключением результатов по шкалам FAB ($p < 0,001$) и MMSE ($p = 0,005$), которые были лучше в группе 2.

Также нами выполнялась оценка динамики КН в исследуемых группах. При сравнении результатов по шкалам MoCA, MMSE, FAB, теста рисования часов с использованием критерия Вилкоксона в

группах 1 и 2 статистически значимой разницы между ними при поступлении и выписке обнаружено не было. В то же время в группе пациентов, перенесших ишемический инсульт (острый период) в соответствии с критерием Вилкоксона была установлена статистически значимая разница по шкалам MMSE ($p < 0,001$), MoCA ($p < 0,001$) и FAB ($p < 0,001$) при поступлении и выписке. Это свидетельствует об улучшении когнитивных функций в группе 3 к моменту выписки из стационара.

ОБСУЖДЕНИЕ

КН были выявлены во всех трех исследуемых группах. Наиболее выраженные КН были в первую «волну» коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией, как при поступлении в стационар, так и на момент выписки (группа 1, период наблюдения с декабря 2020 г. по март 2021 г.), несмотря на соматическое выздоровление пациентов. В период наблюдения в последующую «выпущку» инфекции (группа 2, с ноября 2021 г. по январь 2022 г.), у пациентов также наблюдались и сохранялись КН на момент выписки, но они не являлись столь же грубыми, как в группе 1. В исследуемой группе с ишемическим инсультом (группа 3) когнитивные расстройства были умеренными. При оценке тенденции к восстановлению когнитивных функций на момент выписки только в группе пациентов с ишемическим инсультом отслеживалась положительная динамика, тогда как в группах пациентов с COVID-19 такие изменения в нашем исследовании не отмечались. Динамика когнитивного улучшения после перенесенного ишемического инсульта подтверждается и другими авторами: за счет нейропластичности, уменьшения отека головного мозга, компенсаторных механизмов происходит тенденция к восстановлению когнитивных функций в первые 10 дней стационарного лечения пациентов [12, 13]. В исследовании О.В. Дементьевой с соавт.

Таблица 2. Результаты сравнения состояния когнитивных функций и эмоционально-волевой сферы в 1, 2 и 3-й группах пациентов при выписке из стационара

Шкала	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
	Выписка 1 декабрь 2020 г. – март 2021 г.	Выписка 2 ноябрь 2021 г. – январь 2022 г.	Выписка 3 декабрь 2019 г. – ноябрь 2022 г.	
MMSE	22 [20; 23]	29 [28; 30]	27 [24; 29]	$P_{1-2} < 0,001^*$ $P_{1-3} < 0,001^*$ $P_{2-3} = 0,005^*$
MoCa	21 [18; 23]	25 [24; 26]	24 [21; 27]	$P_{1-2} < 0,001^*$ $P_{1-3} = 0,002^*$ $P_{2-3} = 0,06$
FAB	10 [8; 12]	17 [15; 18]	13 [10; 15]	$P_{1-2} < 0,001^*$ $P_{1-3} = 0,001^*$ $P_{2-3} < 0,001^*$
Тест рисования часов	10 [9; 10]	9 [9; 10]	10 [8; 10]	$P_{1-2} = 0,14$ $P_{1-3} = 0,3$ $P_{2-3} = 0,81$

Примечание: критерий Манна–Уитни. Знаком * отмечены статистически значимые величины ($p < 0,05$).

в котором проводилась оценка динамики КН в остром периоде ишемического инсульта, также было обнаружено, что к выписке на 19–21-й день происходило улучшение когнитивных функций [11]. Как уже указывалось выше, положительной динамики когнитивных функций в первые 10 дней пребывания в стационаре пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией выявлено не было.

По всей вероятности, можно предположить, что значительная разница в состоянии когнитивного статуса у пациентов в остром периоде COVID-19 без явного поражения ЦНС в периоды 2020–2021 и 2021–2022 гг. обусловлена изменением активности вируса и иммунным состоянием больных. Эти периоды совпадают с пиками заболеваемости в Красноярском крае. С нашей точки зрения, вызывает интерес отсутствие положительной динамики КН при COVID-19-ассоциированной пневмонии через 7–10 дней заболевания, что актуализирует целенаправленную нейродиагностическую работу с пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию в 2020–2022 гг. [14]. Кроме того, в имеющейся литературе достаточно подробно обсуждаются механизмы развития поражения мозга при COVID-19, вызывающие конкретные неврологические расстройства в виде ишемического инсульта, миелита, острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии,

синдрома Гийена–Барре [14–16]. Механизм развития КН при COVID-19-ассоциированной пневмонии без явной неврологической симптоматики, с нашей точки зрения, до конца остается неясным. Также остается открытым вопрос о необходимости проведения нейровизуализации головного мозга в вышеуказанной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как при коронавирусной инфекции в остром периоде без явного поражения ЦНС, так и при ишемическом инсульте в первые дни заболевания наблюдаются когнитивные нарушения, сохраняющиеся к моменту выписки из стационара. При этом, в отличие от групп пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной вирусной пневмонией, у больных в остром периоде инсульта отмечается определенная тенденция к восстановлению когнитивных функций к выписке. Наиболее выраженные нарушения по всем нейропсихологическим шкалам наблюдались в группе пациентов, перенесших COVID-19 в 2020 г. Требуется дальнейшее изучение этой проблемы, наблюдение пациентов в восстановительном периоде, а при сохранении нарушений – их медикаментозная коррекция и применение реабилитационных методик.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhao Q., Wang X., Wang T. et al. Cognitive rehabilitation interventions after stroke: Protocol for a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Syst Rev.* 2021; 10(1): 66. <https://dx.doi.org/10.1186/s13643-021-01607-7>.
2. Hartung T.J., Neumann C., Bahmer T. et al. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. *EClinicalMedicine.* 2022; 53: 101651. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101651>.
3. Solaro C., Gamberini G., Masuccio F.G. Cognitive impairment in young COVID-19 patients: the tip of the iceberg? *Neurol Sci.* 2021; 42(12): 4865–66. <https://dx.doi.org/10.1007/s10072-021-05534-2>.
4. Rass V., Beer R., Schiefecker A.J. et al. Neurological outcomes 1 year after COVID-19 diagnosis: A prospective longitudinal cohort study. *Eur J Neurol.* 2022; 29(6): 1685–96. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.15307>.
5. Парфенов В.А. Когнитивные нарушения после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019; 11(4): 22–27. [Parfenov V.A. Poststroke cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019; 11(4): 22–27 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-22-27>. EDN: RKWRPI.
6. Frantellizzi V., Pani A., Ricci M. et al. Neuroimaging in vascular cognitive impairment and dementia: A systematic review. *J Alzheimers Dis.* 2020; 73(4): 1279–94. <https://dx.doi.org/10.3233/jad-191046>.
7. Solaro C., Gamberini G., Masuccio F.G. Cognitive impairment in young COVID-19 patients: the tip of the iceberg? *Neurol Sci.* 2021; 42(12): 4865–66. <https://dx.doi.org/10.1007/s10072-021-05534-2>.
8. Головачева В.А., Табеева Г.Р., Кузнецов И.В. Когнитивные нарушения при covid-19: взаимосвязь, патогенез и вопросы терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13(2): 123–129. [Golovacheva V.A., Tabeeva G.R., Kuznetsov I.V. Cognitive impairment in COVID-19: associations, pathogenesis and treatment questions. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021; 13(2): 123–129 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-123-129>. EDN: ZYCCMG.
9. Qin Y., Wu J., Chen T. et al. Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. *J Clin Invest.* 2021; 131(8): e147329. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI147329>.
10. Кабыш С.С., Прокопенко С.В., Абдуллаев М.Б. с соавт. Состояние когнитивных функций при инфекции COVID-19, осложненной вирусной пневмонией, у пациентов молодого и среднего возраста в период 2020–2022 гг. *Неврологический вестник.* 2022; 54(4): 14–21. [Kabysh S.S., Prokopenko S.V., Abdullaev M.B. et al. The state of cognitive functions in COVID-19 complicated by viral pneumonia in young and middle-aged patients in the period 2020–2022. *Neurologicheskii vestnik = Neurology Bulletin.* 2022; 54(4): 14–21 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17816/nb112460>. EDN: UMYRZC.
11. Дементьева О.В., Старикова Н.Л. Динамика нейропсихологического статуса пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Казанский медицинский журнал.* 2015; 96(6): 1061–1065. [Dementeva O.V., Starikova N.L. Neurological and psychological status in acute stage of ischemic stroke. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2015; 96(6): 1061–1065 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17750/KMJ2015-1061>. EDN: UYACQJ.
12. Козелкин А.А., Кузнецов А.А., Новикова Л.В. Особенности и динамика когнитивных нарушений у больных первичным и повторным мозговым ишемическим полушарным инсультом. *Запорожский государственный медицинский университет.* 2014; (4):

- 56–59. [Kozelkin A.A., Kuznetsov A.A., Novikova L.V. Characteristics and dynamics of cognitive impairment in patients with primary and recurrent cerebral ischemic hemispheric stroke. *Zaporozhskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet = Zaporozhye Medical Journal*. 2014; (4): 56–59 [in Russ.]]. EDN: SSZQRZ.
13. Прокопенко С. В., Можейко Е.Ю., Левин О.С. с соавт. Когнитивные нарушения и их коррекция в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112(8-2): 35–39. [Prokopenko S.V., Mozheyko E.Yu., Levin O.S. et al. Cognitive disorders and its correction in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012; 112(8-2): 35–39 [in Russ.]]. EDN: PYWVJ.
14. Beyroufi R., Adams M.E., Benjamin L. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91(8): 889–91. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586>.
15. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: Imaging features. *Radiology*. 2020; 296(2): E119–20. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
16. AlKetbi R., AlNuaimi D., AlMulla M. et al. Acute myelitis as a neurological complication of COVID-19: A case report and MRI findings. *Radiol Case Rep*. 2020; 15(9): 1591–95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.radcr.2020.06.001>.

Поступила/Received: 09.01.2023

Принята в печать/Accepted: 09.06.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Сергей Сергеевич Кабыш, ассистент кафедры физической и реабилитационной медицины ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: sergioowl@yandex.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9029-4553>

Семен Владимирович Прокопенко, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: s.v.proc.58@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-2586>

Мурад Балоглан оглы Абдуллаев, ординатор кафедры нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

ABOUT THE AUTHORS:

Sergey S. Kabysh, assistant at the Department of physical and rehabilitation medicine, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 660022, Krasnoyarsk, 1 Partizana Zheleznyaka Str. E-mail: sergioowl@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9029-4553>

Semyon V. Prokopenko, MD, professor, head of the Department of nervous diseases with a course of postgraduate study, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 660022, Krasnoyarsk, 1 Partizana Zheleznyaka Str. E-mail: s.v.proc.58@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-2586>

Murad B. oglu Abdullaev, resident of the Department of nervous diseases with a course of postgraduate study, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 660022, Krasnoyarsk, 1 Partizana Zheleznyaka Str.

©В.Н. Ларина, К.В. Глибко, С.Э. Аракелов, Д.А. Касаева, 2023

СУБКЛИНИЧЕСКАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ И ДЕПРЕССИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА: ВСТРЕЧАЕМОСТЬ, СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬЮ

В.Н. ЛАРИНА^{1,2}, К.В. ГЛИБКО^{1,2}, С.Э. АРАКЕЛОВ², Д.А. КАСАЕВА²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы»

Аннотация. Исследования, направленные на изучение факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) у лиц молодого и среднего возраста, немногочисленны и обычно ограничиваются оценкой традиционных факторов риска (ФР).

Цель – оценка встречаемости тревоги и депрессии у лиц молодого и среднего возраста, их связи с факторами ССР и мультиморбидностью.

Материал и методы. Проведено одномоментное сравнительное исследование с участием 94 лиц в возрасте 25–59 лет. Проводились физикальный осмотр, оценка ФР, ССР, сопутствующей патологии, тревоги и депрессии по шкале HADS.

Результаты. Большинство включенных в исследование было лицами молодого возраста (89,3%), женского пола (61,8%), вело подвижный образ жизни (80,9%) и соответствовало низкому ССР (80,8%). Избыточная масса тела имела у 37,5%, ожирение – у 12,7%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 11,7%, сахарный диабет (СД) – у 10,6%, курили 27,6% человек. Расстройства тревожно-депрессивного спектра были выявлены у 36,2% пациентов: у 29,8% – субклиническая тревога, у 14,9% – субклиническая депрессия. Подтверждена ассоциация субклинического тревожно-депрессивного статуса с умеренным ССР (ОШ 29,3), СД (ОШ 8,7), сердечно-сосудистые заболевания у родителей (ОШ 4,2), малоподвижный образ жизни (ОШ 4,0), ИБС (ОШ 36,1), СД (ОШ 30,8), ожирение (ОШ 6,2) и мультиморбидность (ОШ 17,8) ассоциировались с субклинической тревогой.

Заключение. Ассоциация субклинической тревоги и депрессии с умеренным ССР, а ИБС, СД и мультиморбидности – с субклинической тревогой позволяет рассматривать последнюю в качестве дополнительного модификатора ранней сердечно-сосудистой мультиморбидности. Результаты подтверждают целесообразность скрининга субклинической тревоги и депрессии у лиц молодого и среднего возраста с умеренным ССР, поскольку представляет собой доступный метод получения дополнительной информации, позволяющей инициировать комплексную оценку риска.

Ключевые слова: субклиническая тревога и депрессия, молодой возраст, средний возраст, сердечно-сосудистый риск, мультиморбидность.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.Н. Ларина, К.В. Глибко, С.Э. Аракелов, Д.А. Касаева. Субклиническая тревожность и депрессия у лиц молодого и среднего возраста: встречаемость, связь с факторами сердечно-сосудистого риска и мультиморбидностью.

Терапия. 2023; 9(5): 51–60.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.51-60>

SUBCLINICAL ANXIETY AND DEPRESSION IN YOUNG AND MIDDLE-AGED PERSONS: OCCURRENCE, ASSOCIATION WITH CARDIAC RISK FACTORS AND MULTIMORBIDITY

LARINA V.N.^{1,2}, GLIBKO K.V.^{1,2}, ARAKELOV S.E.², KASAEVA D.A.²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

²City Clinical Hospital No. 13 of the Department of Healthcare of Moscow

Abstract. Studies aimed at studying cardiovascular risk factors (CVR) in young and middle-aged people are few and usually limited to traditional risk factors (RF) estimation.

The aim: to assess the incidence of anxiety and depression in young and middle-aged people, their relationship with CV risk factors and multimorbidity.

Material and methods. A cross-sectional comparative study was made; it involved 94 individuals aged 25–59 years. A physical examination, assessment of RF, CVR, comorbidities, anxiety and depression on the HADS scale were performed.

Results. The majority of those included in the study were young (89,3%) and female (61,8%), had an active lifestyle (80,9%) and corresponded to a low cardiovascular risk (80,8%). Overweight was present in 37,5%, obesity in 12,7%, coronary heart disease (CHD) in 11,7%, diabetes mellitus (DM) in 10,6% of patients, and 27,6% smoked. Anxiety-depressive spectrum disorders were detected in 36,2% of patients; 29,8% had subclinical anxiety, 14,9% had subclinical depression. The association of subclinical anxiety-depressive status with moderate CV risk (OR 29,3) was confirmed. DM (OR 8,7), cardiovascular diseases in parents (OR 4,2), sedentary lifestyle (OR 4,0), CHD (OR 36,1), DM (OR 30,8), obesity (OR 6,2) and multimorbidity (OR 17,8) were associated with subclinical anxiety.

Conclusion. Association of subclinical anxiety and depression with moderate CV risk and CHD, DM, multimorbidity – with subclinical anxiety allows us to consider the latter as an additional modifier of early cardiovascular multimorbidity. The results confirm the advisability of screening for subclinical anxiety and depression in young and middle-aged individuals with moderate CV risk, as it is an accessible method for obtaining additional information that allows initiating a comprehensive risk assessment.

Key words: subclinical anxiety and depression, young age, middle age, cardiovascular risk, multimorbidity.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Larina V.N., Glibko K.V., Arakelov S.E., Kasaeva D.A. Subclinical anxiety and depression in young and middle-aged persons: Occurrence, association with cardiac risk factors and multimorbidity. *Therapy*. 2023; 9(5): 51–60.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.51-60>

ВВЕДЕНИЕ

Происходящие в мире изменения демографической структуры характеризуются увеличением возраста населения и количества хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), тесно связанных с особенностями образа жизни. Наибольший вклад в смертность населения вносят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), злокачественные новообразования, хронические обструктивные болезни легких и сахарный диабет (СД) [1]. Анализ динамики смертности от ССЗ в регионах Российской Федерации в 2019–2021 гг. показал увеличение среднерегionalного стандартизованного коэффициента смертности с 301,02 в 2019 г. до 336,15 в 2020 г. ($p=0,025$) и до 338,73 – в 2021 г. ($p=0,9$ между 2021 и 2020 г., $p=0,015$ между 2021 и 2019 г.) [2]. В период 2015–2019 гг. был выявлен ежегодный прирост уровней заболеваемости болезнями системы кровообращения (БСК) в трудоспособном возрасте по следующим показателям: первичная и общая заболеваемость БСК в целом и цереброваскулярными заболеваниями, общая заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) [3]. В странах европейского региона на долю смертности от ССЗ приходится 31% всех случаев смерти мужчин и 26% – женщин в возрасте до 65 лет [4].

На сегодняшний день отмечается неравномерность снижения бремени смертности в разных возрастных группах: положительная тенденция наблюдается в группе лиц пожилого возраста, тогда как в группе лиц молодого возраста такая динамика отсутствует [5]. Преждевременное развитие ССЗ свидетельствует о том, что молодые люди проживают свои продуктивные годы с плохим здоровьем и низким качеством жизни, что приводит к ранней инвалидизации. В связи с этим изучение факторов, ассоциированных с развитием ССЗ и их осложнений у лиц трудоспособного возраста, видится актуальной проблемой.

Факторы, ассоциированные со смертностью в трудоспособном возрасте, неоднородны и включают как традиционные (ожирение, курение, гиперхолестеринемия и др.), так и характерные для этой возрастной категории, к которым относятся недостаточная осведомленность о ССЗ и кардиоваскулярных факторах риска (ФР) [6]. В связи с этим вероятность развития ССЗ у некоторых лиц молодого и среднего возраста существенно повышена за счет имеющихся ФР. Кроме того, нередко недооцениваются биологические и психосоциальные различия в риске развития ССЗ. Согласно исследованию INTERHEART, охватившему 52 страны мира с участием более 30 000 пациентов, депрессия и

тревога вносят существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых событий наряду с такими общепринятыми факторами, как курение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, малоподвижный образ жизни и злоупотребление алкоголем [7]. Широко используемая шкала SCORE для стратификации кардиоваскулярного риска опирается на «классические» ФР и не лишена такого существенного недостатка, как недооценка истинной вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений. В частности, в шкале SCORE не учитывается наличие измененного психоэмоционального статуса пациента. Особенно это актуально для пациентов с низким и умеренным кардиоваскулярным риском, определяемым по критериям этой системы. Сохранение низкого сердечно-сосудистого риска у лиц с минимальной вероятностью развития заболевания, особенно в молодом и среднем возрасте, жизненно необходимо для предупреждения развития ранней мультиморбидности.

Понимание того, какие именно ФР и их сочетания связаны с функциональным состоянием организма, мультиморбидностью и сердечно-сосудистым риском в молодом возрасте, является важным шагом на пути к продлению жизни и поддержания независимой жизни на должном уровне в более старшем возрасте. К настоящему времени существует достаточно доказательств, что мультиморбидность чаще встречается и раньше формируется у лиц с более низким социально-экономическим статусом, а ее встречаемость у лиц молодого и среднего возраста требует более детального изучения факторов, с ней ассоциированных [8, 9].

Тревожные и депрессивные состояния рассматривают в качестве модификаторов риска развития ХНИЗ, а их роль в прогрессировании ССЗ была подтверждена многими исследователями [1, 10, 11].

Исследования, направленные на изучение факторов сердечно-сосудистого риска у лиц молодого и среднего возраста, немногочисленны и обычно ограничиваются оценкой традиционных ФР. Количество работ, посвященных комплексному анализу состояния здоровья лиц молодого и среднего возраста с учетом психологических ФР (тревожности и депрессии) и мультиморбидности, также ограничено. Чтобы восполнить этот пробел, **целью нашего исследования** стало изучение встречаемости субклинической тревожности и депрессии у лиц трудоспособного возраста, оценка их связи с факторами кардиоваскулярного риска и мультиморбидностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Одномоментное сравнительное исследование проводилось в рамках ежегодного профилактического медицинского осмотра городских жителей трудоспособного возраста.

Критерии включения: лица мужского и женского пола, возраст 25–59 лет, добровольное участие в исследовании.

Критерии невключения: тяжелое течение заболевания в настоящее время или в анамнезе, психическое или ментальное расстройство/заболевание в анамнезе, которые могли помешать проведению исследования, злоупотребление алкоголем или наркотиками и/или алкогольная или наркотическая зависимость, участие в другом клиническом исследовании во время данного исследования или в течение последних 30 дней, невозможность подписать информированное согласие для участия в исследовании в силу отсутствия у пациента приверженности к процедурам исследования.

Всем пациентам выполнялся общепринятый физикальный осмотр. Сведения о ФР, анамнезе, сопутствующей патологии были получены из данных опроса и предоставленной медицинской документации. Расчет индекса массы тела (ИМТ) осуществлялся по формуле Кеттле. Значение ИМТ менее 25 кг/м² служило показателем нормальной массы тела, 30 кг/м² и более – критерием ожирения, промежуточные значения рассматривались как избыточная масса тела [13]. Гиперхолестеринемия определялась при уровне общего холестерина >4,9 ммоль/л [14].

Сердечно-сосудистый риск оценивался у относительно здоровых лиц в возрасте 40 лет и старше по шкале Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE), в возрасте до 40 лет – по шкале относительного риска. К регулярно курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы 1 сигарету в день или бросивших курить менее 1 года назад [13].

Артериальная гипертензия (АГ) верифицировалась при уровне офисного измерения артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст. и при домашнем измерении АД ($\geq 135/95$ мм рт.ст.) не менее чем при трехкратном измерении на двух руках. В качестве критериев целевого АД рассматривались значения, соответствующие актуальным российским клиническим рекомендациям (2020) [15].

Верификация ИБС осуществлялась при наличии типичных клинических симптомов, указаний на перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе [16]. Диагноз сахарного диабета подтверждался на основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторного обследования, заключения эндокринолога в соответствии с общепринятыми рекомендациями [17].

Сочетание ≥ 2 любых ХНИЗ с высокой медико-социальной значимостью рассматривалось как мультиморбидность [18]. Лечение АГ, ИБС, сахарного диабета, гиперхолестеринемии при их наличии проводилось согласно современным клиническим рекомендациям и не менялось в течение 1 мес до включения в исследование.

Для оценки уровня тревожности и депрессии проводилось анкетирование по опроснику госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). При интерпретации результатов учитывался общий балл по каждой из подшкал: значения в 0–7 баллов указывали на отсутствие тревоги и депрессии, 8–10 баллов – на субклиническую тревогу/депрессию, более 10 баллов – на клинически выраженную тревогу/депрессию [19].

Протокол исследования (от 22.10.2018 №178) был принят к сведению этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Все пациенты подписали согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в отделении медицинской профилактики – ГБУЗ «Городская

клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы». Лабораторное обследование проводилось на базе клинко-диагностической лаборатории этого учреждения.

Для статистической и графической обработки данных использовались программы Microsoft Excel и SPSS Statistics version 20.0 (IBM, USA). При обработке результатов для стандартизации показателей применялась возрастная структура пациентов в диапазоне 25–59 лет. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха для непрерывных переменных с распределением, отличным от нормального. Для анализа различий между количественными признаками применялся ранговый U-критерий Манна–Уитни, между качественными – таблицы сопряженности 2×2 по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера. Взаимосвязь между непрерывными пока-

Таблица 1. Клиническая характеристика исследованных пациентов

Показатель	Когорта пациентов		Тревожно-депрессивные расстройства		P
	n=94		Да, n=34	Нет, n=60	
Среднее образование, n (%)	52 (55,4)		22 (64,7)	30 (50)	0,245
Высшее образование, n (%)	42 (44,6)		12 (35,2)	30 (50)	0,246
Стаж работы, лет	10 (5; 20)		13 (9; 17)	11 (9; 13)	0,291
Семейное положение (замужем/женат), n (%)	62 (65,9)		28 (82,3)	34 (56,6)	0,215
ИМТ, кг/м ²	25 (22; 28)		26 (25; 27)	24 (23; 25)	0,063
САД, мм рт.ст.	120 (120; 125)		124 (122; 125)	119 (117; 121)	0,004
ДАД, мм рт.ст.	80 (70; 80)		78 (76; 80)	77 (75; 79)	0,660
ЧСС, ударов в минуту	75 (74; 75)		73 (72; 74)	74 (72; 75)	0,558
Сахарный диабет у родителей, n (%)	8 (8,5)		6 (17,6)	2 (3,33)	0,045
Сердечно-сосудистые заболевания у родителей, n (%)	32 (34)		16 (47)	16 (26,6)	0,121
Курение, n (%)	26 (27,6)		6 (17,6)	20 (33,3)	0,163
Стаж курения, лет	5 (5; 6)		5 (5; 6)	5 (5; 6)	0,889
Гиперхолестеринемия, n (%)	11 (11,7)		10 (29,4)	1 (1,6)	0,000
Малоподвижный образ жизни, n (%)	18 (19,1)		11 (32,4)	7 (11,7)	0,030
Употребление овощей фруктов, n (%)	42 (44,6)		8 (23,5)	34 (56,6)	0,003
Досаливание пищи, n (%)	34 (36,1)		8 (23,5)	26 (43,3)	0,089
Осведомлен об уровне АД, холестерина, глюкозы, n (%)	76 (80,8)		26 (76,5)	50 (83,3)	0,589
Нарушение ночного сна, n (%)	20 (21,2)		10 (29,4)	10 (16,6)	0,234
SCORE CCR, %	2 (1; 2)		2 (1; 5)	1 (1; 2)	0,091
ССР низкий, n (%)	76 (80,8)		18 (52,9)	58 (96,6)	0,000
ССР умеренный, n (%)	8 (8,5)		6 (17,6)	2 (3,3)	0,045
ССР высокий, n (%)	0		0	0	–
ССР очень высокий, n (%)	10 (10,7)		10 (29,4)	0	0,000
ССР относительный, балл	1 (1; 1)		1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,568
ИБС, n (%)	11 (11,7)		10 (29,4)	1 (1,6)	0,001
Сахарный диабет, n (%)	10 (10,6)		9 (26,4)	1 (1,6)	0,004
Избыточная масса тела, n (%)	36 (37,5)		12 (35)	24 (40)	0,817
Ожирение, n (%)	12 (12,7)		8 (17,6)	4 (6,6)	0,042
Мультиморбидность, n (%)	9 (9,5)		9 (26,4)	0	0,000
Низкая приверженность, n (%)	58 (61,7)		20 (58,8)	38 (63,3)	0,832

Примечание: здесь и далее данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и в виде $M \pm SD$.

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; SCORE – Systemic Coronary Risk Estimation; ССР – сердечно-сосудистый риск.

зателями оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на субклиническую тревогу, депрессию и мультиморбидность, рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Порог формирования мультиморбидности в зависимости от длительности стажа определялся с помощью ROC (receiver-operating characteristic) анализа с построением характеристических кривых и расчетом площади под кривой. Различия считались статистически значимыми при двустороннем $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 94 пациента: 36 (38,2%) мужчин и 58 (61,8%) женщин. Медиана возраста составила 30 (26; 40) лет: возраст мужчин – 30 (29; 36) лет, женщин – 34 (25; 40) лет. В возрасте 25–44 лет было 84 (89,3%), 45–59 лет – 10 (10,7%) пациентов. Клиническая характеристика исследованных пациентов представлена в *таблице 1*.

Расстройства тревожного и депрессивного спектра имелись у 34 из 94 (36,2%) пациентов (*рис. 1*).

Данные корреляционного анализа между изучаемыми показателями и субклинической тревогой/депрессией, мультиморбидностью представлены в *таблице 2*, логистического регрессионного анализа – в *таблице 3*.

Отрезное значение длительности стажа работы, когда появляется вероятность формирования мультиморбидности, в изучаемой когорте лиц молодого и среднего возраста составило 16,5 лет при чувствительности 75% и специфичности 77% (значение площади под ROC-кривой $0,822 \pm 0,072$ при 95% ДИ 0,68–0,96; $p < 0,001$; *рис. 2*).

ОБСУЖДЕНИЕ

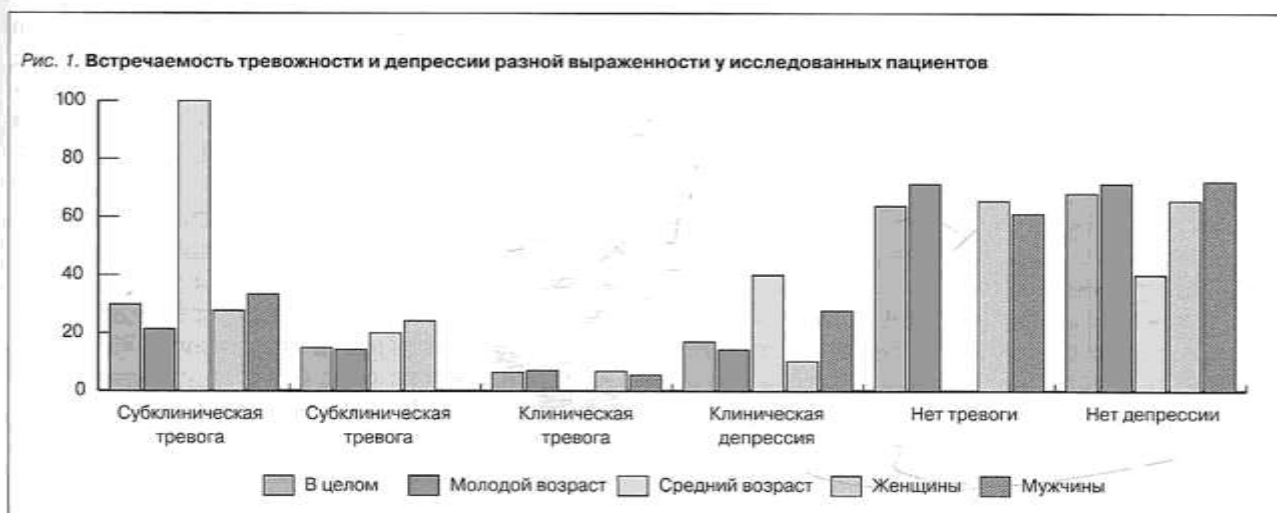
В вышеприведенном исследовании проанализирована группа пациентов (медиана возрас-

Таблица 2. Данные корреляционного анализа между изучаемыми показателями и субклинической тревогой, депрессией, мультиморбидностью у исследованных пациентов

Показатель	r	p
Субклиническая тревога		
Возраст 45–59 лет	0,53	<0,001
Гиперхолестеринемия	0,49	0,001
ИБС	0,49	0,001
Мультиморбидность	0,45	0,001
Сахарный диабет	0,45	0,001
ССЗ у родственников	0,32	0,002
Умеренный ССР	0,31	0,001
Очень высокий ССР	0,53	0,003
Ожирение	0,31	0,002
Сахарный диабет у родственников	0,30	0,003
Систолическое АД	0,29	0,005
Малоподвижный образ жизни	0,27	0,007
Недостаток овощей/фруктов в рационе питания	0,21	0,041
Субклиническая депрессия		
Умеренный ССР	0,51	<0,001
Женский пол	0,33	0,001
Среднее образование	0,38	0,001
Мультиморбидность		
Возраст 45–59 лет	0,49	<0,001
Стаж работы	0,37	0,001

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССР – сердечно-сосудистый риск; АД – артериальное давление.

та 30 лет), проходивших профилактический медицинский осмотр у врача общей практики. Большинство из них было лицами молодого воз-



раста (89,3 %), женского пола (61,8 %), имело семью (65,9%), вело подвижный образ жизни (80,9 %) и соответствовало градации низкого сердечно-сосудистого риска (80,8 %). У каждого третьего пациента (34 %) был отягощенный семейный анамнез по ССЗ. Избыточная масса тела имела у 37,5 %, нарушение ночного сна – у 21,2 %, курили 27,6 % человек, стаж курения соответствовал медиане 5 лет. Практически у каждого десятого участника были выявлены гиперхолестеринемия (11,7 %), ожирение (12,7 %), ИБС (11,7 %) и сахарный диабет (10,6 %). Полученные нами результаты согласуются с существующими данными, согласно которым в возрасте 25–64 лет 25,7 % человек курят, 38,8 % ведут малоподвижный образ жизни, 29,7 % имеют ожирение [20]. Результаты исследования STEPS с участием пациентов в возрасте 18 лет и старше свидетельствуют о наличии сахарного диабета у 8,4 %, гиперхолестеринемии – у 15 %, что также совпадает с нашими результатами [21].

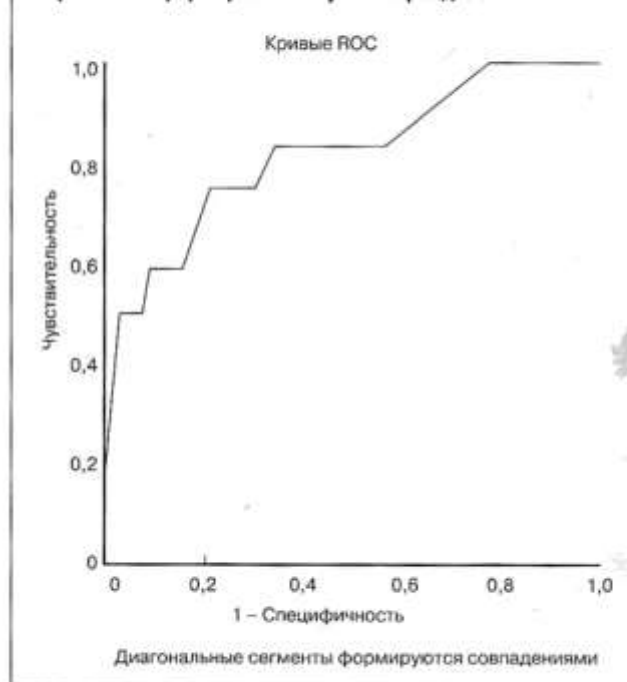
Принципы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний одинаковы для людей разного возраста, а различия в тенденциях формирования ФР и развития кардиоваскулярных патологий требуют более детального изучения, поскольку существует мнение, что люди более молодого возраста менее восприимчивы к стратегиям профилактики. Тревожно-депрессивные расстройства могут усугублять этот процесс, поскольку оказывают негативное воздействие на качество жизни, функционирование человека в обществе и на течение заболеваний. Показано, что пациенты без субклинической тревоги и депрессии имели риск

Таблица 3. Показатели, ассоциируемые с субклинической тревогой, депрессией, мультиморбидностью: результаты логистического регрессионного анализа

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Субклиническая тревога			
Гиперхолестеринемия	36,1	4,33–301,11	0,001
ИБС	36,1	4,33–301,11	0,001
Сахарный диабет	30,8	3,67–258,64	0,002
Умеренный ССР	29,3	5,04–169,67	0,001
Мультиморбидность	17,8	3,57–88,56	0,001
Сахарный диабет у родителей	8,7	1,64–46,45	0,011
Ожирение	6,2	1,69–22,79	0,006
ССЗ у родителей	4,2	1,63–10,63	0,003
Малоподвижный образ жизни	4,0	1,38–11,74	0,011
Недостаток овощей/фруктов в рационе питания	2,7	1,03–6,88	0,044
Субклиническая депрессия			
Умеренный ССР	29,3	5,04–169,67	0,001
Мультиморбидность			
Возраст 45–59 лет	19,5	4,29–88,56	0,001
Стаж работы	1,7	1,07–1,28	0,001

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССР – сердечно-сосудистый риск; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Рис. 2. ROC-кривая для оценки отрезного значения длительности стажа работы, когда появляется вероятность формирования мультиморбидности



развития сердечно-сосудистых осложнений примерно в 5 раз ниже (ОШ 4,9; 95% ДИ: 1,4–17,9), чем лица с этими нарушениями. По данным 10-летнего наблюдения в случае наличия у пациентов нарушения липидного обмена, повышения систолического АД более 130 мм рт.ст. и депрессии и/или тревоги, включая их субклинические формы, вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти возрастала более чем в 7 раз (ОШ 7,28; 95% ДИ: 2,48–21,36) [10].

Оценивая полученные результаты, мы отметили, что 34 (36,2%) пациента имели расстройства тревожного и депрессивного спектра по шкале HADS. У каждого третьего пациента (29,8%) была выявлена субклиническая тревога, у 14,9% – субклиническая депрессия. Субклиническая тревога определялась у 21,4% лиц молодого и у всех (100%) пациентов среднего возраста, с одинаковой частотой у женщин (27,4%) и мужчин (33,3%). Субклиническая депрессия была установлена у

14,3% лиц молодого и у 20% — среднего возраста, при этом она встречалась у каждой четвертой женщины и отсутствовала у мужчин.

Согласно результатам исследования ЭССЕ-РФ, тревожные расстройства достаточно широко распространены среди населения разного возраста и достигают 18,1% (10,9% у мужчин и 22,7% у женщин), а симптомы клинической тревожности возможны у 30–40% лиц, обращающихся за помощью к врачу общей практики [22, 23].

Именно пациенты с субклинической тревогой и депрессией в дальнейшем анализировались нами, поскольку клинические формы этих заболеваний рассматриваются в рамках диагноза и требуют дальнейшего дообследования у специалиста. Выбор шкалы HADS был обусловлен ее показанием для применения в качестве инструмента скрининга тревожно-депрессивного статуса в общемедицинской практике терапевта и кардиолога, удобством для врачей первичного звена здравоохранения из-за небольшого периода времени, необходимого для ее заполнения, и простоты вопросов и интерпретации показателей [19, 24].

Обследованные нами пациенты с тревожно-депрессивными расстройствами имели более высокий уровень систолического АД ($p=0,004$), среди них чаще встречались лица с гиперхолестеринемией ($p=0,001$), отягощенным семейным анамнезом по сахарному диабету ($p=0,045$), малоподвижным образом жизни ($p=0,030$), с умеренным ($p=0,045$) и очень высоким сердечно-сосудистым риском ($p=0,001$), ИБС ($p=0,001$), ожирением ($p=0,004$) и мультиморбидностью ($p=0,001$), чем среди лиц без этих расстройств.

Выполненный нами анализ показал тесную корреляцию имевшейся субклинической тревоги и депрессии с умеренным сердечно-сосудистым риском. Кроме того, субклиническая тревога тесно коррелировала с возрастом 45–59 лет и такими традиционными ФР, как гиперхолестеринемия, ожирение, систолическое АД, малоподвижный образ жизни, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, ИБС и сахарный диабет (СД), а субклиническая депрессия — с женским полом и средним образованием. При логистическом регрессионном анализе была подтверждена тесная ассоциация субклинического тревожно-депрессивного состояния с умеренным сердечно-сосудистым риском (ОШ 29,3). Сахарный диабет (ОШ 8,7), ССЗ у родителей (ОШ 4,2), ИБС (ОШ 36,1), сахарный диабет в анамнезе (ОШ 30,8) и ожирение (ОШ 6,2) тесно ассоциировались с субклинической тревогой у лиц молодого и среднего возраста.

Полученные результаты вполне закономерны, поскольку в последние годы накоплены данные, подтверждающие факт связи тревожно-депрессивного состояния с рядом факторов риска ССЗ [25–28]. С другой стороны, субклинические тревога и депрессия, особенно выявленные на раннем этапе их формирования, за счет тесной связи

с ФР, в некоторых ситуациях могут позволить обнаружить их предвестники, в частности бессимптомную дислипидемию, и предотвратить развитие фатальных сердечно-сосудистых событий, что было показано в исследовании авторов из Южной Кореи с участием 72 235 человек [29]. В свою очередь, своевременно не диагностируемые тревога и депрессия, особенно у женщин, могут препятствовать проведению рациональной фармакотерапии и снижать приверженность пациентов рекомендациям врача [30, 31].

Бремя мультиморбидности требует повышенного внимания к состоянию здоровья лиц молодого возраста, поскольку именно на этом этапе закладывается ее основа в виде формирования ФР ХНИЗ. С этой точки зрения крайне актуальным представляется выделение дополнительных факторов, которые могут повлиять на формирование мультиморбидности на данном этапе жизни. Наше исследование выявило мультиморбидность у 9,5% обследованных и ее тесную корреляцию ($p < 0,001$) и ассоциацию с субклинической тревогой (ОШ 17,8), которую возможно рассматривать в качестве нетрадиционного фактора (модификатора) развития мультиморбидности. Профессия и стаж работы являются неотъемлемой частью жизни любого человека. Учитывая колоссальную нагрузку, прежде всего психоэмоциональную, которая постоянно сопровождает практически любого работающего человека, предположить, что не только специальность, но и длительность профессионального стажа служат факторами риска мультиморбидности. Это и было показано в ходе проведенного нами исследования.

Важнейший фактор профилактики прогрессирования заболеваний — приверженность пациента рекомендациям врача и его осведомленность о показателях своего здоровья. Согласно нашим данным, об уровне АД, холестерина и глюкозы были осведомлены 80,8 % обследованных, высокая приверженность лечению была установлена у 61,7 % человек, при этом регулярно досаливали пищу 36,1 %, употребляли овощи и фрукты 44,6% лиц. Обращает на себя внимание тесная ассоциация субклинической тревоги с ключевыми моментами, нарушающими здоровый образ жизни, а именно с гиподинамией (ОШ 4,0) и недостатком овощей/фруктов в рационе питания (ОШ 2,7) как маркером нездорового питания. Образ жизни, пищевые привычки и характер питания, которые закладываются в раннем детстве, изменяются со времени под влиянием разных факторов, включая и психосоциальные. В связи с этим нельзя не согласиться с существующим мнением о смене парадигмы в отношении взгляда на проблему здоровья, а именно о необходимости формирования сердечно-сосудистого здоровья на каждом этапе жизни человека: в детстве, юности, молодом среднем и пожилом возрасте [32].

Наличие тревожно-депрессивного состояния может усилить склонность к нерациональному питанию и гиподинамии, что требует их своевременного выявления и коррекции на субклиническом этапе и в более молодом возрасте. Ряд крупных исследований свидетельствует о превалировании в рационе питания лиц молодого возраста продуктов с высокой энергетической ценностью и недостатке овощей, фруктов на фоне чрезмерного употребления насыщенных жиров по сравнению с лицами более старшего возраста [33]. Rosinger A. et al. показали, что мужчины в возрасте 20–39 лет потребляли из сахаросодержащих напитков в среднем 249 ккал, женщины – 160 ккал, в возрасте 40–59 лет – 172 и 111 ккал соответственно; это соответствовало 6,9 и 6,1% от общей суточной калорийности обследованных в возрасте [34].

Точный механизм, лежащий в основе ассоциации тревожно-депрессивных расстройств с развитием и прогрессированием ССЗ, не установлен, однако эту связь возможно объяснить нездоровым образом жизни пациентов, снижением приверженности рекомендациям врача, влиянием социальных и экономических воздействий, кардиометаболическими эффектами некоторых видов фармакотерапии, а также недостаточной осведомленностью врача в области психоэмоционального состояния здоровья пациентов и несвоевременным выявлением традиционных факторов риска ХНИЗ [35].

В настоящее время рекомендована оценка психосоциальных факторов риска с помощью клинического опроса или стандартизованных опросников для выявления возможных препятствий к изменению образа жизни (класс рекомендаций Па, уровень доказательности В) [23, 35].

Нетрадиционные ФР (модификаторы) целесообразно учитывать, если они улучшают прогностические показатели сердечно-сосудистого риска, влияют на общественное здравоохранение, доступны к применению в рутинной практике, обладают информацией относительно того, как возрастает риск при неблагоприятном результате и как возможно его снизить. Этим критериям соответствуют субклиническая тревога и депрессия, которые могут вносить вклад в оценку состояния здоровья лиц молодого и среднего возраста с умеренным сердечно-сосудистым риском, когда необходима допол-

нительная информация для детализации уровня риска не только в сторону его увеличения, но и снижения [23].

Ограничения исследования: малая выборка пациентов, превалирование лиц молодого возраста, отсутствие метода слепой рандомизации, что необходимо учитывать при интерпретации результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расстройства тревожного и депрессивного спектра были обнаружены у 36,2% лиц молодого и среднего возраста. У 14,9% обследованных была выявлена субклиническая депрессия, у каждого третьего пациента (29,8%) – субклиническая тревога, имевшаяся у всех лиц среднего возраста. Субклиническая депрессия с одинаковой частотой встречалась у лиц молодого и среднего возраста, у каждой четвертой женщины и отсутствовала у мужчин. Тесная ассоциация субклинической тревоги и депрессии с умеренным сердечно-сосудистым риском, а также ряда факторов риска ССЗ, ИБС и сахарного диабета с субклинической тревогой позволяет рассматривать последнюю как дополнительный модификатор ранней сердечно-сосудистой мультиморбидности. Бремя мультиморбидности требует повышенного внимания к состоянию здоровья людей, начиная с молодого возраста, тем более, как показало наше исследование, мультиморбидность ассоциирована не только с субклинической тревогой, но и средним возрастом, а также длительностью профессионального стажа. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности скрининга субклинической тревоги и депрессии у уязвимых (с множественными факторами риска, семейным анамнезом ССЗ, умеренным кардиоваскулярным риском) лиц молодого и среднего возраста, поскольку представляют собой доступный и недорогой метод получения дополнительной информации, который может позволить инициировать комплексную оценку риска.

Открытым остается вопрос разработки методики учета психосоциальных ФР для улучшения модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска и накопления достаточных доказательств для потенциальных модификаторов кардиоваскулярного риска как составляющих улучшения предсказания прогноза, наряду с классическими ФР.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С. с соавт. Хронические неинфекционные заболевания: эффекты сочетанного влияния факторов риска. Профилактическая медицина. 2019; 22(2): 45–50. [Kobiakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S. et al. Chronic noncommunicable diseases: combined effects of risk factors. Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine. 2019; 22(2): 45–50 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.17116/profmed20192202145>. EDN: VZUNCG.
2. Драпкина О.М., Самородская И.В. Динамика региональных показателей смертности от болезней сердца в России в 2019–2021 гг. Профилактическая медицина. 2022; 25(12): 64–70. [Drapkina O.M., Samorodskaya I.V. Trends in regional mortality rates from heart diseases in Russia in 2019–2021. Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine. 2022; 25(12): 64–70. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.17116/profmed20222512164>. EDN: EPQMOX.
3. Шастин А.С., Газимова В.Г., Цепилова Т.М. с соавт. Заболеваемость болезнями системы кровообращения населения трудоспособного возраста в Российской Федерации в 2015–2019 гг. Региональные особенности. Профилактическая медицина. 2022; 25(11): 28–35. [Shastin A.S., Gazimova V.G., Tsepilova T.M. et al. Circulatory disease rates in the working-age population of the Russian

- Federation in 2015–2019: Regional features. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022; 25(11): 28–35 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.17116/profmed20222511128>. EDN: VHBDYJ.
4. European cardiovascular disease statistics 2017 edition. Fighting Heart Disease and Stroke. European Heart Network. URL: <https://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf> [date of access – 01.06.2023].
 5. Okoth K., Crowe F., Marshall T. et al. Sex-specific temporal trends in the incidence and prevalence of cardiovascular disease in young adults: A population-based study using UK primary care data. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29(10): 1387–95. <https://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwac024>.
 6. Бухтияров И.В., Тихонова Г.И., Бетц К.В. с соавт. Заболеваемость, инвалидность и смертность населения трудоспособного возраста в России. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62(12): 791–796. [Bukhtiyarov I.V., Tikhonova G.I., Betts K.V. et al. Morbidity, disability and mortality of the working-age population in Russia. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022; 62(12): 791–796 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-12-791-796>. EDN: BOIXBT.
 7. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438): 937–52. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
 8. Ларина В.Н., Головки М.Г., Ларин В.Г. с соавт. Современные тенденции оказания медицинской помощи мультиморбидным пациентам на амбулаторном этапе. *Лечебное дело*. 2021; (1): 18–24. [Larina V.N., Golovko M.G., Larin V.G. et al. Current trends in organization of ambulatory healthcare for patients with multimorbidity. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2021; (1): 18–24 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12286>. EDN: TGSHUB.
 9. Драпкина О.М., Самородская И.В., Ларина В.Н., Лукьянов М.М. Вопросы организации помощи пациентам с мультиморбидной патологией: аналитический обзор международных и российских рекомендаций. *Профилактическая медицина*. 2019; 22(2): 107–114. [Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Larina V.N., Lukyanov M.M. The issues of organization of care for patients with multimorbidity: an analytic review of international and Russian guidelines. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019; 22(2): 107–114 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.17116/profmed201922021107>. EDN: IHKHLT.
 10. Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Фофанова Т.В. с соавт. Субклинические депрессия и тревога как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с низким и умеренным риском (по данным десятилетнего наблюдения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20(4): 67–73. [Smirnova M.D., Svirida O.N., Fofanova T.V. et al. Subclinical depression and anxiety as an additional risk factor for cardiovascular events in low- and moderate-risk patients: Data from 10-year follow-up. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(4): 67–73 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2762>. EDN: AOHDNX.
 11. Осипова И.В., Пырикова Н.В., Антропова О.Н. с соавт. Влияние психосоциального стресса на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин. *Кардиология*. 2014; 54(3): 42–45. [Osipova I.V., Pyrikova N.V., Antropova O.N. et al. Effect of psychosocial stress on the level of anxiety, depression and behavioral risk factors of cardiovascular diseases in men. *Kardiologiya = Cardiology*. 2014; 54(3): 42–45 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.3.42-45>. EDN: SAETUD.
 12. Rioli G., Tassi S., Mattel G. et al. The association between symptoms of anxiety, depression, and cardiovascular risk factors: Results from an Italian cross-sectional study. *J Nerv Ment Dis*. 2019; 207(5): 340–47. <https://dx.doi.org/10.1097/NMD.0000000000000969>.
 13. Visseren F.L.J., Mach F., Smulderst Y.M. с соавт. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022; 27(7): 191–288. [Visseren F.L.J., Mach F., Smulderst Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27(7): 191–288 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5155>. EDN: VQDNIK.
 14. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. с соавт. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (EAK)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [2020]. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020; (2): 6–29. [Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V. et al. Eurasian Association of Cardiology (EACI)/ Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Yevraziyskiy kardiologicheskij zhurnal = Eurasian Heart Journal*. 2020; (2): 6–29 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29>. EDN: YPOGHT.
 15. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. с соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(3): 149–218. [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3): 149–218 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>. EDN: TCRBRB.
 16. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. с соавт. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(11): 201–250. [Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V. et al. 2020 clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 201–250 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076>. EDN: THCMQS.
 17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. с соавт. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020; 23(S2): 4–102. [Deedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2020; 23(S2): 4–102 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.14341/DM12507>. EDN: YBRIMY.
 18. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. с соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18(1): 5–66. [Ogalov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18(1): 5–66 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>. EDN: YXKKAP.
 19. Zigmund A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67(6): 361–70. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.
 20. Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический архив*. 2017; 89(1): 5–13. [Boytsov S.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: Features, trends, and prognosis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017; 89(1): 5–13 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.17116/terarkh20178915-13>. EDN: XXELIF.
 21. Алексенцева А.В., Осипова И.В., Репкина Т.В., Молчанова А.А. Факторы риска развития хронических неинфекционных заболеваний у жителей Алтайского края (по результатам исследования STEPS). *Профилактическая медицина*. 2022; 25(9): 53–59. [Alexentseva A.V., Osipova I.V., Repkina T.V., Molchanova A.A. Risk factors for chronic non-communicable diseases in Altai Krai [based on STEPS survey results]. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022; 25(9): 53–59 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.17116/profmed20222509153>. EDN: QHKPKI.
 22. Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. с соавт. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив*. 2014; 86(12): 52–59. [Shalnova S.A., Evstifeeva S.E., Deev A.D. et al. The prevalence of anxiety and depression in various regions of the Russian Federation and its association with socio-demographic factors (according to the ESSE-RF study). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014; 86(12): 52–59 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.17116/terarkh2014861253-60>. EDN: TMPMAB.

23. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. с соавт. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(4): 5–232. [Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in of the Russian Federation. National guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21(4): 5–232 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>. EDN: DNBVAT.
24. Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(10): 97–117. [Drapkina O.M., Shishkova V.N., Kotova M.B. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. *Guidelines for internists. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21(10): 97–117 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>. EDN: SAGMPE.
25. Zhang W.Y., Nan N., He Y. et al. Prevalence of depression and anxiety symptoms and their associations with cardiovascular risk factors in coronary patients. *Psychol Health Med*. 2023; 28(5): 1275–87. <https://dx.doi.org/10.1080/13548506.2022.2104885>.
26. Cho Y., Lim T.H., Kang H. et al. Socioeconomic status and depression as combined risk factors for acute myocardial infarction and stroke: A population-based study of 2.7 million Korean adults. *J Psychosom Res*. 2019; 121: 14–23. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.01.016>.
27. Peng L., Bi S., Liu X. et al. Association between depressive symptoms and arterial stiffness: A crosssectional study in the general Chinese population. *BMJ Open*. 2020; 10(2): e033408. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033408>
28. Bojanic I., Sund E.R., Sletvold H., Bjerkeset O. Prevalence trends of depression and anxiety symptoms in adults with cardiovascular diseases and diabetes 1995–2019: The HUNT studies, Norway. *BMC Psychol*. 2021; 9(1): 130. <https://dx.doi.org/10.1186/s40359-021-00636-0>.
29. Kim J.A., Choi S., Choi D., Park S.M. Pre-existing depression among newly diagnosed dyslipidemia patients and cardiovascular disease risk. *Diabetes Metab J*. 2020; 44(2): 307–15. <https://dx.doi.org/10.4093/dmj.2019.0002>.
30. Abesadze T., Tsinamdvishvili B., Trapaidze D. et al. Anxiety and depression – cardio-vascular risk-factors in women population. *Annales de Cardiologie et d'Angiologie*. 2015; 64(1): 68. [https://dx.doi.org/10.1016/S0003-3928\(16\)30178-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0003-3928(16)30178-0).
31. Акимова Е.В., Бессонова М.И., Каюмова М.М., Акимов А.М. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от психосоциальных факторов с позиции исследований враждебности: гендерный аспект. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022; 10(35): 5–12. [Akimova E.V., Bessonova M.I., Kayumova M.M., Akimov A.M. The risk of cardiovascular disease development depending on psychosocial factors from the perspective of hostility research: Gender aspect. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistykh zaboolevaniy = International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022; 10(35): 5–12 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.24412/2311-1623-2022-35-5-12>. EDN: MBWVKQ.
32. Fuster V., Turco J.V. Paradigm shift to address cardiovascular health at every stage. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(19):1848–50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.017>.
33. Geidl-Flueck B., Hochuli M., Spinaz G.A. et al. Do sugar-sweetened beverages increase fasting FGF21 irrespective of the type of added sugar? A secondary exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2022; 14(19): 4169. <https://dx.doi.org/10.3390/nu14194169>.
34. Rosinger A., Herrick K., Gahche J., Park S. Sugar-sweetened beverage consumption among U.S. adults, 2011–2014. *NCHS Data Brief*. 2017; [270]: 1–8.
35. Vissers F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227–37. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.

Поступила/Received: 19.01.2023

Принята в печать/Accepted: 19.06.2023

**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, д. 1. E-mail: larinav@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Кирилл Васильевич Глибко, ассистент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач общей практики ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 115280, г. Москва, ул. Велозаводская, д. 1/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7331-2791>

Сергей Эрнестович Аракелов, д.м.н., зав. кафедрой семейной медицины с курсом паллиативной медицинской помощи ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 115280, г. Москва, ул. Велозаводская, д. 1/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3911-8543>

Диана Альбертовна Касаева, зав. поликлиникой ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 115280, г. Москва, ул. Велозаводская, д. 1/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1419-9666>

ABOUT THE AUTHORS:

Vera N. Larina, MD, professor, head of the Department of polyclinic 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 Ostrovityanova Str. E-mail: larinav@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Kirill V. Glibko, assistant at the Department of polyclinic therapy of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, general practitioner at City Clinical Hospital No. 13 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 115280, Moscow, 1/1 Velozavodskaya Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7331-2791>

Sergei E. Arakelov, MD, head of the Department of family medicine with a course of palliative care of Peoples' Friendship University of Russia, chief physician of City Clinical Hospital No. 13 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 115280, Moscow, 1/1 Velozavodskaya Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3911-8543>

Diana A. Kasaeva, head of the polyclinic of City Clinical Hospital No. 13 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 115280, Moscow, 1/1 Velozavodskaya Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1419-9666>

© Д.С. Евдокимов, В.С. Феоктистова, А.П. Семенова, С.А. Болдуева, С.Л. Плавинский, 2023

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОТДАЛЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ТАКОЦУБО

Д.С. ЕВДОКИМОВ, В.С. ФЕОКТИСТОВА, А.П. СЕМЕНОВА, С.А. БОЛДУЕВА, С.Л. ПЛАВИНСКИЙ

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



Аннотация. В последние годы активно изучается течение отдаленного периода синдрома такоцубо (СТ), так как у большинства пациентов, несмотря на восстановление фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), сохраняются жалобы, характерные для хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Цель – на основании клинических и лабораторно-инструментальных данных построить модели прогноза риска развития осложнений в отдаленном периоде у больных, перенесших СТ.

Материал и методы. В исследование вошли 60 пациентов с СТ. В остром периоде заболевания (7–14 дней) выполнялось стандартное клинико-лабораторное обследование, оценивалась эндотелиальная функция методом периферической артериальной тонометрии (ПАТ) до и после ментального стресс-теста (МСТ). Через 1 год пациентам выполнялись стандартное клиническое обследование, ЭхоКГ с применением методики speckle-tracking, осуществлялся забор крови для определения уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) и циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), ПАТ до и после МСТ. Выраженность симптомов ХСН оценивалась по шкале ШОКС. Алгоритмы оценки риска развития осложнений были построены путем медико-математического моделирования с использованием метода деревьев классификации; многофакторный анализ проводился методом бинарной логистической регрессии с пошаговым включением признаков.

Результаты. Наиболее часто СТ у обследованных пациентов провоцировался негативным стрессом, случаев развития заболевания на фоне позитивных переживаний не было. При построении ROC-кривых и однофакторном анализе предикторами прогрессирования ХСН и сниженной деформации ЛЖ через 1 год оказались показатели, отражающие наличие эндотелиальной дисфункции. Построены модели прогноза риска прогрессирования ХСН (чувствительность 81,1%), низких параметров деформации ЛЖ (чувствительность 95,5%) и летального исхода (чувствительность 96,5%) через 1 год от дебюта СТ.

Заключение. Информация о предикторах прогрессирования ХСН и летального исхода в отдаленном периоде заболевания у больных с СТ и возможность их прогнозирования с помощью моделей риска позволит более целенаправленно рекомендовать терапию пациентам при выписке из стационара.

Ключевые слова: синдром такоцубо, течение в отдаленном периоде, модель оценки риска осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Д.С. Евдокимов, В.С. Феоктистова, А.П. Семенова, С.А. Болдуева, С.Л. Плавинский. Прогнозирование риска развития отдаленных осложнений при синдроме такоцубо. Терапия. 2023; 9(5): 61–70.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.61-70>

PREDICTING THE RISK OF DEVELOPING LONG-TERM COMPLICATIONS IN TAKOTSUBO SYNDROME

EVDOKIMOV D.S., FEOKTISTOVA V.S., SEMENOV A.P., BOLDUEVA S.A., PLAVINSKY S.L.

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg

Abstract. In recent years, the course of the late period of takotsubo syndrome (TS) has been actively studied, since most patients, despite the restoration of the left ventricular (LV) ejection fraction, still have complaints characteristic of chronic heart failure (CHF).

Objective: on the basis of clinical and laboratory-instrumental data, to build models for predicting the risk of complications in the long-term period in patients who have undergone TS.

Material and methods. The study included 60 patients with TS. In the acute period of the disease (7–14 days), a standard clinical and laboratory examination was performed, endothelial function was assessed by peripheral arterial tonometry (PAT) before and after the mental stress test (MST). After 1 year, patients underwent a standard clinical examination, echocardiography using the speckle-tracking technique, blood was taken to determine the level of endothelin-1 (ET-1) and circulating endothelial cells (CEC), PAT before and after MCT. The severity of symptoms of CHF was assessed using a scale for assessing the clinical condition. Algorithms for assessing the risk of complications were built by medical and mathematical modeling using the method of classification trees; multivariate analysis was carried out by binary logistic regression with stepwise inclusion of features.

Results. Most often, TS in the examined patients was provoked by negative stress; there were no cases of the development of the disease against the background of positive experiences. When constructing ROC curves and univariate analysis, predictors of CHF progression and reduced LV deformity after 1 year were indicators reflecting the presence of endothelial dysfunction. Models were constructed to predict the risk of CHF progression (sensitivity 81,1%), low LV deformity parameters (95,5% sensitivity) and death (96,5% sensitivity) 1 year after the onset of TS.

Conclusion. Knowledge of the predictors of CHF progression and death in the long-term period of the disease in patients with TS and the possibility of predicting their development using risk models will allow more targeted selection of therapy after discharge from the hospital.

Key words: takotsubo syndrome, long-term course, complication risk assessment model.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Evdokimov D.S., Feoktistova V.S., Semenov A.P., Boldueva S.A., [Plavinsky S.L.](#) Predicting the risk of developing long-term complications in takotsubo syndrome.

Therapy. 2023; 9(5): 61–70.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.61-70>

ВВЕДЕНИЕ

Термин «синдром такоцубо» (в переводе с японского «ловушка для ловли осьминога») был введен в Японии Sato H. et al. в 1990 г. [1]. К этому времени коллективом авторов было описано уже пять случаев данного синдрома, который развивался у пациентов на фоне стрессовой ситуации и сопровождался транзиторной акинезией верхушки левого желудочка (ЛЖ) в сочетании с гиперкинезией базальных сегментов с последующим восстановлением систолической функции ЛЖ в сроки от нескольких недель до 3 мес [2].

Встречаемость синдрома такоцубо (СТ) точно неизвестна, однако, согласно различным регистрам, его распространенность среди пациентов, госпитализированных с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) в США и Европе, составляет около 2% [3].

Наиболее частым триггером, провоцирующим СТ, выступает стресс, возникающий на фоне отрицательных эмоциональных реакций на различные жизненные ситуации: смерть близкого человека, ссоры и разводы и т.д. Однако описаны случаи СТ, развивающегося и при положительных переживаниях (так называемое «счастлирое сердце» – happy heart): юбилеях, свадьбах внуков, денежных выигрышах и т.п. Помимо эмоциональных причин, СТ может провоцироваться так называемыми физическими триггерами: обострением соматического заболевания, медицинским вмешательством, наркозом, примене-

нием лекарственных препаратов и другими факторами. При этом, по данным литературы, в 11–28% случаев не удается установить тот или иной пусковой фактор, вызвавший развитие СТ [4].

По клинической картине и изменениям на электрокардиограмме (ЭКГ) СТ напоминает ОКС, в связи с чем в 2018 г. в экспертном документе по СТ были представлены обновленные международные диагностические критерии заболевания InterTAK [1].

Что же касается патофизиологических механизмов СТ, то они продолжают изучаться. Ключевыми факторами в развитии СТ считают прямое кардиотоксическое действие на миокард избытка катехоламинов, спазм коронарных микрососудов, вегетативный дисбаланс, оксидативный стресс, воспалительные и метаболические нарушения в миокарде [1, 5].

СТ чаще описывается как доброкачественное заболевание, однако внутригоспитальные осложнения в его остром периоде в большинстве случаев являются жизнеугрожающими, и их частота, согласно данным литературы, колеблется в широком диапазоне: острая сердечная недостаточность – 12–45% случаев, обструкция выходного тракта ЛЖ – 10–25%, митральная регургитация – 14–25% и др. [4, 6, 7].

В последние годы активно изучается течение отдаленного периода заболевания, так как у большинства пациентов, перенесших СТ, несмотря на восстановление фракции выброса (ФВ) ЛЖ, сохраняются жалобы, характерные для хрониче-

ской сердечной недостаточности (ХСН): одышка, сердцебиения, снижение качества жизни. Оказалось, что и отдаленная летальность у пациентов с СТ сравнима с больными, перенесшими ОКС, составляя ~5,6% пациентов в год, а частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в целом достигает 9,9% [4]. Необходимо отметить, что информации о факторах, предрасполагающих к развитию осложнений в отдаленном периоде, в литературе крайне мало [3, 10]. Принимая во внимание довольно высокий процент осложнений у больных с СТ в отдаленном периоде, представляется важным выявление предикторов неблагоприятного течения заболевания с целью их своевременной коррекции.

Цель исследования – на основании клинических и лабораторно-инструментальных данных построить модели прогноза риска развития неблагоприятных событий в отдаленном периоде у больных, перенесших СТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено контролируемое когортное клиническое исследование базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Протокол исследования соответствует положениям Хельсинкской декларации, был одобрен локальным этическим комитетом (протокол от 11.11.2020 № 8). Всеми участниками было подписано добровольное информированное согласие.

Критерием включения в исследование был верифицированный на основании международных критериев InterTAK (согласительный документ ЕОК 2018 г.) диагноз СТ [1]. По протоколу в исследуемую группу было включено 60 пациентов с СТ, чей средний возраст составил $65,5 \pm 13,4$ лет, из них 55 (91,7 %) женщин (табл. 1).

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с синдромом такоцубо, включенных в исследование

Показатели	Синдром такоцубо (n=60)
Женщины, n (%)	55 (91,7)
Женщины в менопаузе, n (%)	49 (81,7)
Возраст, лет	$65,5 \pm 13,4$
Курение, n (%)	7 (11,7)
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	45 (75)
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (76,7)
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	5 (8,3)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	3 (5,0)
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	2 (3,3)
Сахарный диабет, n (%)	5 (8,3)
Онкологические заболевания, n (%)	7 (11,7)

На первом этапе, в остром периоде заболевания (7–14 дней от его начала) пациентам с СТ выполнялось стандартное обследование: анализировались особенности клинической картины заболевания, результаты лабораторно-инструментальных методов обследования (биохимический анализ крови, клинический анализ крови, электрокардиография, эхокардиография, коронарорентрикулография, периферическая артериальная тонометрия на аппарате EndoPAT 2000 до и после ментального стресс-теста). Выраженность симптомов ХСН на догоспитальном (ретроспективно) и госпитальном этапе оценивалась по шкале ШОКС (оценка клинического состояния при ХСН) в модификации В.Ю. Мареева от 2000 г.

Инструментальная оценка функции эндотелия (эндотелийзависимая вазодилатация) при помощи аппарата EndoPAT 2000 проводилась по стандартной методике с определением индекса реактивной гиперемии – RHI [11]. Значение RHI ранжировалось на две группы: показатели $\leq 1,67$ свидетельствовали об эндотелиальной дисфункции (ЭД), RHI в диапазоне 1,68–3,0 считался критерием нормальной функции эндотелия [11].

Принимая во внимание, что в большинстве случаев триггером развития СТ является эмоциональный стресс, для воспроизведения острой психической стресс-реакции в лабораторных условиях проводилась серия стресс-тестов в соответствии с протоколом, предложенным Д.Ю. Алексеевой с соавт. и опубликованном в ее статье 2016 г.: ментальный стресс-тест Струпа (МТС), тест на арифметический счет (АС), проба воспроизведения/возврата гнева (ВГ), проба «разговор о болезни» (РБ) [12]. Данные тесты достаточно просты и доступны для выполнения у людей разного возраста и уровня образования.

Экспериментальный протокол влияния стресс-проб на функциональную активность эндотелия включал три этапа: 1 – исследование функции эндотелия при помощи аппарата EndoPAT 2000 в покое (15 мин); 2 – последовательное выполнение комплекса ментальных стресс-тестов (МТС, ВГ, АС, РБ); 3 – определение наличия ЭД на аппарате EndoPAT 2000 после ментальных стресс-тестов.

Через 1 год после дебюта заболевания пациентам с СТ выполнялись стандартное клиническое обследование, эхокардиография (ЭхоКГ) с применением методики speckle-tracking (STE) для оценки глобальной продольной и циркулярной деформации ЛЖ (ГПД и ГЦД). В основе методики STE лежит отслеживание траектории движения (tracking) в ходе сердечного цикла акустических маркеров миокарда (speckle) в серошкальном двухмерном ультразвуковом изображении. В результате компьютерной обработки траектории движения акустических пятен получают цифровые значения деформации и скорости деформации ЛЖ (гло-

бальная деформация) в нескольких направлениях – продольном и циркулярном. Преимуществом STE ЭхоКГ является возможность количественной оценки систолической и диастолической функции в полуавтоматическом режиме и снижение субъективности и оператор-зависимости, характерных для стандартной ЭхоКГ. За пороговое значение нормы для ГПД и ГЦД в настоящее время принят уровень $\geq 18\%$ [13, 14].

Через 1 год от момента возникновения заболевания осуществлялся забор крови для определения уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) и циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови (ЦЭК). ЭТ-1 служит ключевым маркером эндотелиальной дисфункции [15]. В норме он синтезируется только при стимуляции эндотелия различными факторами, в частности адреналином, тромбином, ангиотензином, вазопрессином. Наиболее высокий уровень ЭТ отмечается при мультифокальном атеросклерозе, неспецифическом аортоартериите, облитерирующем тромбангите, т.е. при заболеваниях, протекающих с повреждением эндотелия [16]. По данным ряда исследований, у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) содержание ЭТ-1 выступает предиктором годичной летальности, более значимым, чем содержание норадреналина, натрийуретического пептида и показателей ЭхоКГ [16].

Содержание зрелых циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в периферической крови отражает целостность сосудистого эндотелия и вполне оправдано может считаться маркером прямого клеточного повреждения и дисфункции эндотелия. Уровень ЦЭК у здоровых людей в периферической крови низкий, так как при отсутствии патологических состояний процесс обновления эндотелия происходит медленно, и нежизнеспособные эндотелиальные клетки быстро удаляются из кровотока ретикулоэндотелиальной системой. Предполагается, что количество ЦЭК в периферической крови отражает системное повреждение эндотелия [17].

Содержание ЭТ-1 в сыворотке крови определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа посредством фотометра для микропланшет 680 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США), с использованием реагентов ELISA Kit for Endothelin 1 (Cloud-Clone Corp., США). Подсчет количества ЦЭК в периферической крови проводился на проточном цитофлуориметре CY TOMICS FC 500 (Beckman Coulter, США) с применением меченых флуорохромами моноклональных антител к поверхностным маркерам клеток: CD 146-PE (phycocerythrin – фикоэритрин; Becton Coulter, США) использовался в качестве метки для ЦЭК, CD 45-PC 5 (phycocerythrin + cyanine 5 - фикоэритрин + цианин 5; Beckman Coulter, США) – как панлейкоцитарный маркер.

Кроме этого, через 1 год у пациентов с СТ повторно исследовалась функция эндотелия с помощью аппарата EndoPAT 2000 в покое и после стресс-проб, а также оценивалась выраженность симптомов ХСН по шкале ШОКС.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи пакета компьютерных программ SPSS 17.0 (SPSS Inc., США). Средние величины описаны в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) либо представлены в виде медианы и квартильного размаха ($Me [Q1-Q3]$). Статистическую значимость отличий оценивали с помощью U-теста Манна–Уитни. Для определения пороговых значений факторов и оценки их диагностической эффективности использовали ROC-кривые. Все параметры были проверены с помощью однофакторного анализа. Алгоритмы оценки риска развития осложнений были построены путем медико-математического моделирования с использованием метода деревьев классификации (CHAID, Chi Squared Automatic Interaction Detection). Многофакторный анализ и построение прогностической модели выполнялись методом бинарной логистической регрессии с пошаговым включением признаков. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее часто СТ у обследованных пациентов провоцировался негативным стрессом, преимущественно связанным с конфликтами дома или на работе, при этом случаев развития заболевания на фоне позитивных переживаний отмечено не было. У трети больных триггером СТ служил физический фактор (табл. 2): обструктивные заболевания легких ($n=5$), хирургическое вмешательство ($n=3$), тромбоэмболия легочной артерии ($n=2$), острая задержка мочи ($n=1$), дренирование почки с формированием нефростомы ($n=1$), химиотерапевтическое лечение онкологического заболевания ($n=1$), травма ($n=1$), эклампсия ($n=1$), инфекция COVID-19 ($n=1$).

Таблица 2. Тип триггера, спровоцировавший развитие синдром такоубо у исследованных пациентов

Триггеры	Синдром такоубо (n=60)
Эмоциональный, n (%)	42 (70,0)
Физический, n (%)	16 (26,7)
Не установлен, n (%)	2 (3,3)

Согласно данным ШОКС, при оценке догоспитального этапа у больных СТ средний балл составил 1 [0–2], а распределение больных по функциональному классу (ФК) сердечной недостаточ-

ности было следующим: 1-й ФК – 14 (23,3%), 2-й ФК – 1 (1,7%) человек, у остальных пациентов отсутствовали клинические признаки ХСН. В остром периоде заболевания (7–14-й сутки) у больных с СТ набранный балл по результатам ШОКС был достоверно выше, чем исходный, и составил 6 [5–7] ($p < 0,05$). При этом ХСН у 10 (16,9%) человек соответствовала 3-му ФК, у остальных 49 (83,1%) – 2-му ФК (1 пациент умер в стационаре). В динамике через 1 год средний балл по ШОКС у больных с СТ достоверно снизился – до 4 [2–4] баллов ($p < 0,05$), но не вернулся к исходному догоспитальному уровню. Через год у 30 (53,6%) человек ХСН оценивалась на уровне 2 ФК, у 26 (46,4%) – 1 ФК (3 пациента умерли от сердечно-сосудистых причин).

Неблагоприятное течение СТ через 1 год оценивалось по следующим конечным точкам: прогрессирование хронической сердечной недостаточности (нарастание ФК ХСН), снижение показателей деформации ЛЖ по данным ЭхоКГ с применением методики STE, рецидив СТ, летальный исход (табл. 3).

Таблица 3. Варианты неблагоприятного течения синдрома такоубо в течение года от дебюта заболевания у исследованных пациентов

Осложнение	Число пациентов, n (%)
Летальный исход, n (%)	4 (6,7%)
Рецидив синдрома такоубо, n (%)	2 (3,3%)
Прогрессирование хронической сердечной недостаточности, n (%)	38 (63,3%)

Средние значения ФВ ЛЖ у больных с СТ при поступлении составили $44,5 \pm 9,7\%$, при выписке этот показатель достоверно увеличился до $60,2 \pm 7,6\%$ ($p < 0,05$). Через год в сравнении с данными при выписке наблюдался достоверный при-

рост ФВ ЛЖ до $61,6 \pm 9,2\%$ ($p < 0,05$), а вот через 2 года было зарегистрировано достоверное снижение этого показателя относительно данных, полученных годом ранее, – до $60,0 \pm 9,0\%$ ($p < 0,05$). При этом показатели ГПД и ГЦД ЛЖ у 26 обследованных пациентов с СТ (43,3%) через 1 год от момента возникновения заболевания были на уровне $14,0 \pm 3,1$ и $15,0 \pm 4,1\%$ соответственно. При этом только у 2 из 26 этих пациентов значения ГПД и ГЦД были более 18%, еще в 3 случаях при нормальной ГЦД наблюдалась низкая ГПД.

При построении ROC-кривых и однофакторном анализе предикторами прогрессирования ХСН с сохраненной ФВ (сФВ) и сниженной деформации ЛЖ через 1 год оказались показатели, отражающие наличие эндотелиальной дисфункции (ЭД). Такие лабораторные маркеры, как ЦЭК, ЭТ-1 и RNI, через 1 год после ментального стресс-теста с высокой чувствительностью и специфичностью предсказывают прогрессирование ХСН у больных с СТ в течение года в сравнении с догоспитальным этапом (табл. 4). Факторами, определяющими низкие значения ГЦД и ГПД ЛЖ через 1 год, являются RNI в покое в острый период заболевания, RNI в покое и после ментального стресс-теста через 1 год (табл. 4).

При выполнении многофакторного анализа показателей, достоверно влияющих на ухудшение течения ХСН и нарушение восстановления деформации ЛЖ в отдаленном периоде СТ, выявлено не было. Однако при построении методом SHAP модели риска прогрессирования ХСН и низких параметров ГПД и ГЦД ЛЖ через 1 год от дебюта СТ оказалось, что прогностически значимым предиктором ХСН является возраст старше 54 лет (рис. 1). Такой фактор, как наличие ЭД на фоне экспериментального стресса через 1 год, влиял на показатели ГЦД и ГПД ЛЖ: при RNI после МСТ $\leq 1,58$ вероятность сниженной деформации достигала 95,5% (рис. 2).

Таблица 4. Параметры, влияющие на показатели деформации левого желудочка и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у исследованных пациентов с синдромом такоубо через 1 год

Фактор	Однофакторный анализ			ROC-анализ				
	Пороговое значение	ОР	p-value	Площадь под кривой	Чувствительность	Специфичность	95% ДИ	p-value
Прогрессирование ХСН через 1 год								
ЦЭК через 1 год, клеток/ 3×10^5 лейкоцитов	>2	1,6	0,04	0,76	75,0	70,0	0,59–0,88	0,002
ЭТ-1 через 1 год, пг/мл	$>1,09$	1,9	0,003	0,79	71,4	90,0	0,62–0,90	0,0005
RNI через 1 год (после МСТ)	$\leq 1,52$	1,8	0,002	0,77	67,9	88,9	0,60–0,89	0,0007
Снижение параметров STE через 1 год								
RNI в покое (7–14 дней)	$\leq 1,57$	2,0	0,005	0,76	76,0	77,8	0,58–0,89	0,02
RNI через 1 год (в покое)	$\leq 1,78$	3,2	$<0,001$	0,81	87,0	87,5	0,63–0,93	0,005
RNI через 1 год (после МСТ)	$\leq 1,58$	4,23	$<0,001$	0,90	91,3	87,5	0,73–0,98	$<0,0001$

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки; ЭТ-1 – эндотелин-1; RNI – индекс реактивной гиперемии; МСТ – ментальный стресс-тест; STE – методика speckle-tracking.

Как указано выше, в отдаленном периоде наблюдалось 4 случая смерти (причины не установлены), также у 2 пациентов был зарегистрирован рецидив СТ. При одно- и многофакторном анализе



не удалось выявить предикторы, определяющие риск общей смертности и рецидива заболевания в течение года после возникновения СТ, вероятно, по причине небольшого числа данных событий. Вместе с тем при построении прогностической модели методом CHAID оказалось возможным спрогнозировать летальный исход (рис. 3). Возникновение кардиогенного шока при развитии СТ увеличивает риск смерти в отдаленном периоде до 25%. Кроме того, летальный исход в течение года может случиться в 15,4% случаев, если СТ возник в ответ на физический триггер, а не на эмоциональный фактор (см. рис. 3). Таким образом, предикторами летального исхода в отдаленном периоде СТ выступают кардиогенный шок в остром периоде и физический тип триггера, который стал причиной развития СТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Осложнения в остром периоде болезни при СТ достаточно хорошо изучены в отличие от отдаленного периода заболевания, данные о котором являются достаточно противоречивыми [4, 7]. Ранее СТ описывался как доброкачественное заболевание, однако недавние исследования показали, что отдаленный прогноз у пациентов с СТ сопоставим с таковым у больных соответствующего возраста и пола, перенесших ОКС [7]. По этим данным, отдаленная летальность пациентов, перенесших СТ, составляет 5,6% в год, а частота основных сердечно-сосудистых событий – 9,9% [4, 6]. Рецидив СТ встречается, по одним данным, у 11,4% пациентов в течение 4 лет после первого обращения [7], по другим – у 4,7–5% при наблюдении на протяжении 10 лет [4, 7].

Согласно нашим результатам, в течение года рецидив заболевания был у 3,3% пациентов. Ввиду небольшого числа случаев рецидива СТ нам не удалось выделить параметры, которые могли бы влиять на риск повторного возникновения заболевания. По данным литературы к таким факторам относятся женский пол, низкий индекс массы тела, ранее существовавшие психические заболевания [18, 19].

По результатам настоящего исследования, общая летальность в течение года у обследованных пациентов достигла 6,7% случаев, более детально установить причину смерти этих пациентов не удалось. Независимыми предикторами летального исхода в отдаленном периоде заболевания оказались развитие кардиогенного шока в остром периоде, а также физический характер триггера, который послужил причиной развития СТ. Полученные данные перекликаются с ранее опубликованными работами. Так, по данным Almendro-Delia M. et al. (2018), кардиогенный шок во время госпитализации служит одним из наиболее сильных факторов кратко-

срочного и долгосрочного летального исхода и в 5 раз повышает риск смерти от всех причин в отдаленном периоде [20].

Принимая во внимание то, что независимым предиктором летального исхода в отдаленном периоде заболевания оказался физический характер триггера, послуживший причиной развития СТ, большой интерес представляет имеющаяся в литературе информация на эту тему. В соответствии с ней при СТ, вызванном физическими триггерами, наблюдается более высокая смертность в ближайшей и отдаленной перспективе, чем при СТ, спровоцированном эмоциональным стрессом [21, 22]. В работе Lu X. et al. пациенты с СТ были разделены на три класса в соответствии с триггерами заболевания: эмоциональные триггеры – I класс, физические триггеры – II класс, отсутствие идентифицируемого триггера – III класс. Исследование показало, что пациенты с СТ II и III классов имели более высокие показатели 5-летней смертности, чем больные с триггерами класса I [21]. Считается, что эмоциональные триггеры могут иметь фазовую природу и усиливаться, а также ослабевать вместе с эмоциональным состоянием пациента, тогда как физические триггеры способны поддерживать «катехоламиновою бурю», которую нельзя уменьшить без лечения основного заболевания [22].

Еще одна гипотеза, объясняющая неблагоприятный прогноз при наличии физического триггера, заключается в том, что СТ, спровоцированный эмоциональным стрессом, развивается вследствие активации нейронов лимбической системы, которая опосредует вазоконстрикцию, ответственную за оглушение миокарда; следовательно, возникшая микрососудистая дисфункция может быть обратимой. В то же время СТ вследствие физического триггера возникает в результате прямого катехоламин-индуцированного повреждения миокарда с развитием стойких генерализованных микрососудистых нарушений, воспаления, апоптоза и формированием микронекрозов и фиброза миокарда [23].

После перенесенного СТ у большинства больных в отдаленном периоде сохраняются жалобы, характерные для ХСН, несмотря на восстановление ФВ ЛЖ [9]. Как было показано в настоящем исследовании, у всех пациентов с СТ в отдаленном периоде заболевания выраженность симптомов ХСН по шкале ШОКС соответствовала 1–2-му ФК, а в одном случае даже 3-му ФК, притом что исходно, до развития СТ, только у 15 человек были признаки ХСН на уровне 1–2-го ФК.

Необходимо отметить, что балл по ШОКС не имел корреляционной связи со значением ФВ ЛЖ, но имел обратную зависимость средней силы от уровня ГПД и ГЦД (-0,49 и -0,48 соответственно; $p < 0,05$). Вероятно, выявленные нарушения

глобальной сократимости ЛЖ, определенные с помощью методики STE, являются более точными по сравнению с ФВ ЛЖ и объясняют тот факт, что даже спустя год после СТ у больных остаются клинические признаки ХСН. По фенотипу это ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ ЛЖ).

Представляет интерес и тот факт, что у выживших после СТ частота госпитализаций по поводу ХСН была значительно выше, чем у лиц контрольной группы сопоставимого возраста и пола [9]. Эта информация указывает на то, что СТ не является преходящим и доброкачественным состоянием, в связи с чем необходимы дополнительные исследования для изучения механизмов формирования ХСН у данной когорты больных. Scally C. et al. предполагают, что нарушения сократимости ЛЖ могут быть обусловлены сохраняющимися долговременными структурными и метаболическими изменениями в миокарде, которые могут прогрессировать до персистирующего фенотипа сердечной недостаточности [9]. Причиной ХСН могут быть сохраняющиеся воспалительные изменения в миокарде [5, 8, 24].

Мы предлагаем еще один механизм, объясняющий сохранение дисфункции ЛЖ у больных, перенесших СТ. По данным однофакторного анализа в отношении риска прогрессирования ХСН (и выявления сниженных показателей деформации ЛЖ по результатам STE), у обследованных пациентов значимыми предикторами выступили маркеры, отражающие наличие ЭД, такие как уровень ЦЭК, ЭТ-1 и сниженные значения RHI, полученного при помощи методики EndoPAT 2000. В литературе мы не нашли информации об оценке ЭД у пациентов с СТ при помощи EndoPAT 2000, а также уровнях ЭТ-1 и ЦЭК в отдаленном периоде СТ. Причиной, по которой использовалась именно методика EndoPAT 2000, является то обстоятельство, что обнаруженные этим методом нарушения эндотелийзависимой вазодилатации были сопоставимы с результатами интракоронарных проб с ацетилхолином [25]. По данным Bonetti P. et al., пороговое значение RHI $\leq 1,67$, вычисленного с помощью аппарата EndoPAT 2000, свидетельствует об ЭД с чувствительностью 82% и специфичностью 77% [26].

Тот факт, что именно маркеры ЭД выступили в роли предикторов прогрессирования ХСНсФВ ЛЖ и нарушений деформации ЛЖ у наших больных, вполне объясним. В ряде работ ранее было показано, что спустя 5–22 мес после дебюта СТ у больных сохраняется микроваскулярная дисфункция, что подтверждалось внутрикоронарной пробой с ацетилхолином и нарушением перфузии миокарда в ответ на холодную пробу [1, 5]. Zilberman L. et al. отмечено, что у пациентов, перенесших СТ, наблюдается тенденция к более высокой концентрации ангиогенного белка sFlt1, так называемого рецептора-1 фактора роста

эндотелия сосудов, или ангиогенного фактора (VEGF-R). Этот белок блокирует связь васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) с соответствующими рецепторами на эндотелии, что приводит к нарушению его функций [27].

Есть основания предположить, что микроваскулярные нарушения в миокарде, возникающие вследствие ЭД, являются не только механизмом патогенеза СТ, но и связаны с формированием у пациентов ХСНсФВЛЖ в отдаленном периоде заболевания. В литературе мы нашли ряд исследований, свидетельствующих о прямой связи диастолической дисфункции ЛЖ, которая лежит в основе ХСНсФВЛЖ и микроваскулярной дисфункции вследствие ЭД [28, 29]. При ЭД снижение биодоступности оксида азота (NO) и уменьшение содержания циклического гуанозинмонофосфата и протеинкиназы G в кардиомиоцитах вызывают развитие гипертрофии и фиброза в миокарде, способствуя формированию диастолической дисфункции ЛЖ [29]. Кроме того, нарушение продукции NO неблагоприятно влияет на расслабление субэндокардиальных миоцитов, что также провоцирует диастолическую дисфункцию ЛЖ [30].

Важно также подчеркнуть, что согласно используемой модели SNAiD, по нашим данным, основным предиктором нарушений деформации ЛЖ спустя год после дебюта СТ также была ЭД, развивающаяся в ответ на экспериментальный психологический стресс (пороговое значение $\leq 1,58$ с чувствительностью 95,5%). Как известно, психический стресс провоцирует окислительный стресс, который усугубляет ЭД, способствуя дополнительному высвобождению ЭТ-1 и ангиотензина II и нейтрализует действие сосудорасширяющих молекул, тем самым позволяя выявить скрытую ЭД [31]. Таким образом, механизм формирования у больных с СТ в отдален-

ном периоде фенотипа ХСНсФВ вследствие микроваскулярной дисфункции, на наш взгляд, является вполне вероятным [14, 32].

Прогностически значимым параметром неблагоприятного течения ХСН у наших пациентов оказался также возраст старше 54 лет (чувствительность модели 88,9%). Большинство исследований показало, что у пожилых больных с СТ отдаленные результаты хуже, чем у более молодых пациентов [21]. Согласно анализу долгосрочных результатов, выполненному Cammann V.L. et al., пожилые пациенты с СТ имеют самый высокий уровень смертности по сравнению с больными молодого и среднего возраста. По мнению авторов, это обусловлено тем, что пожилой возраст сам по себе служит негативным прогностическим фактором в связи с наличием у таких пациентов сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистых факторов риска, а также развитием фиброза в миокарде и формированием ХСНсФВЛЖ [33].

В свете полученных данных, учитывая развитие у пациентов, перенесших эпизод острой сердечной недостаточности при СТ, в последующем ХСН, по-видимому, можно согласиться с точкой зрения ряда авторов о том, что СТ является не острым, а хроническим заболеванием, т.е. не синдромом, а кардиомиопатией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информация о предикторах прогрессирования ХСН и летального исхода в отдаленном периоде заболевания у больных с СТ и возможность их прогнозирования с помощью моделей риска позволит более целенаправленно рекомендовать терапию пациентам при выписке из стационара.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A. et al. International Expert Consensus document on takotsubo syndrome (part I): Clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J.* 2018; 39(22): 2032–46. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy076>.
2. Lyon A.R., Bossone E., Schneider B. et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A Position Statement from the Taskforce on takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(1): 8–27. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.424>.
3. Ribeiro V.F., Vasconcelos M., Melao F. et al. Short and long-term outcome of stress-induced cardiomyopathy: What can we expect? *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102(1): 80–85. <https://dx.doi.org/10.5935/abc.20130228>.
4. Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A. et al. International Expert Consensus document on takotsubo syndrome (part II): Diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J.* 2018; 39(22): 2047–62. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy077>.
5. Болдуева С. А., Евдокимов Д. С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(3S): 108–119. [Boldueva S.A., Evdokimov D.S. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: Concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2022; 27(3S): 108–119 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4993>. EDN: BQQYSD.
6. Sethi Y., Murlu H., Kaiwan O. et al. Broken heart syndrome: Evolving molecular mechanisms and principles of management. *J Clin Med.* 2022; 12(1): 125. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm12010125>.
7. Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: клиническая картина, алгоритм диагностики, лечение, прогноз. Часть II. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(3S): 120–128. [Boldueva S.A., Evdokimov D.S. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: Clinical performance, diagnostic algorithm, treatment, prognosis. Part II. Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2022; 27(3S): 120–128 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4994>. EDN: BVVIKY.

8. Neil C.J., Nguyen T.H., Singh K. et al. Relation of delayed recovery of myocardial function after takotsubo cardiomyopathy to subsequent quality of life. *Am J Cardiol.* 2015; 115(8): 1085–89. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.541>.
9. Scally C., Rudd A., Mezincescu A. et al. Persistent long-term structural, functional, and metabolic changes after stress-induced [takotsubo] cardiomyopathy. *Circulation.* 2018; 137(10): 1039–48. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031841>.
10. Stiermaier T., Moeller C., Oehler K. et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: Predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(6): 65–56. <https://dx.doi.org/10.1002/ehf.494>.
11. User's manual Itamar Medical. URL: <https://www.itamar-medical.com/wp-content/uploads/2019/07/OM1695214.pdf> [date of access= – 01.06.2023].
12. Алексеева Д.Ю., Цуринова Е.А., Солнцев В.Н. с соавт. Роль ментальных проб при обследовании больных с желудочковой аритмией. *Трансляционная медицина.* 2016; 3(2): 6–16. [Alekseeva D.Yu., Tsurinova E.A., Sointsev V.N. et al. The role of the mental stress-tests examination of patients with ventricular arrhythmia. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine.* 2016; 3(2): 6–16 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-2-6-16>. EDN: XBHOPH.
13. Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13(2): 248–255. [Nikiforov V.S., Nikishchenkova I.V. Modern possibilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017; 13(2): 248–255 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255>. EDN: YOCTIR.
14. Евдокимов Д.С., Болдуева С.А., Феоктистова В.С. Снижение глобальной тканевой деформации левого желудочка как причина сердечной недостаточности и ухудшения качества жизни больных с синдромом такоцубо в отдаленном периоде заболевания: проспективное когортное исследование. *CardioSomatika.* 2022; 13(3): 132–138. [Evdokimov D.S., Boldueva S.A., Feoktistova V.S. Reduction of global tissue deformation of the left ventricle as a cause of heart failure and worse quality of life in patients with takotsubo syndrome in the long period of the disease: prospective cohort study. *CardioSomatika = CardioSomatics.* 2022; 13(3): 132–138 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17816/CS133707>. EDN: ADMNQG.
15. Barton M. The discovery of endothelium-dependent contraction: The legacy of Paul M. Vanhoutte. *Pharmacol Res.* 2011; 63(6): 455–62. <https://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2011.02.013>.
16. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017; 16(1): 4–15. [Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2017; 16(1): 4–15 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>. EDN: YOCUJF.
17. Widemann A., Sabatier F., Arnaud L. et al. CD146-based immunomagnetic enrichment followed by multiparameter flow cytometry: A new approach to counting circulating endothelial cells. *J Thromb and Haemost.* 2008; 6(5): 869–76. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02931.x>.
18. Nayeri A., Rafia-Yuan E., Farber-Eger E. et al. Pre-existing psychiatric illness is associated with increased risk of recurrent takotsubo cardiomyopathy. *Psychosomatics.* 2017; 58(5): 527–32. <https://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2017.04.008>.
19. Campos F.A.D., Ritt L.E.F., Costa J.P.S. et al. Factors associated with recurrence in takotsubo syndrome: A systematic review. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(3): 477–83. <https://dx.doi.org/10.36660/abc.20180377>.
20. Almendro-Delia M., Nunez-Gil I.J., Lobo M. et al. Short- and long-term prognostic relevance of cardiogenic shock in takotsubo syndrome: Results from the RETAKO Registry. *JACC Heart Fail.* 2018; 6(11): 928–36. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2018.05.015>.
21. Lu X., Li P., Teng C. et al. Prognostic factors of takotsubo cardiomyopathy: A systematic review. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(5): 3663–89. <https://dx.doi.org/10.1002/ehf2.13531>.
22. Uribarri A., Nunez-Gil I.J., Conty D.A. et al. Short- and long-term prognosis of patients with takotsubo syndrome based on different triggers: Importance of the physical nature. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(24): e013701. <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.013701>.
23. Galiuto L., Crea F. Primary and secondary takotsubo syndrome: Pathophysiological determinant and prognosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020; 9(7): 690–93. <https://dx.doi.org/10.1177/2048872620963493>.
24. Gaede L., Herchenbach A., Trobs M. et al. Left ventricular contraction patterns in takotsubo syndrome and their correlation with long-term clinical outcome. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021; 32: 100708. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100708>.
25. Покровский А.В., Кульбак В.А., Федоров Е.Е. Оценка индекса реактивной гиперемии, как индикатора степени эндотелиальной дисфункции у больных с атеросклеротическим поражением периферических артерий. *Высокотехнологическая медицина.* 2016; 3(4): 5–11. [Pokrovsky A.V., Kulbak V.A., Fedorov E.E. Evaluation of the index of reactive hyperemia as an indicator of the degree of endothelial dysfunction in patients with atherosclerotic lesions of peripheral arteries. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina = High-Tech Medicine.* 2016; 3(4): 5–11 [In Russ.]]. EDN: YTBGOF.
26. Bonetti P.O., Pumper G.M., Higano S.T. et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(11): 2137–41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.062>.
27. Zilberman L., Zalik A., Fugenfirov I. et al. Residual alterations of cardiac and endothelial function in patients who recovered from Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2021; 44(6): 797–804. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.23604>.
28. Yang J.H., Obokata M., Reddy Y.N.V. et al. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(3): 432–41. <https://dx.doi.org/10.1002/ehf.1671>.
29. Crea F., Bairey Merz C.N., Beltrame J.F. et al. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: A paradigm shift. *Eur Heart J.* 2017; 38(7): 473–77. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw461>.
30. Tremamunno S., DeVita A., Villano A. et al. Relation of endothelial and cardiac autonomic function with left ventricle diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022; 38(2): e3484. <https://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3484>.
31. Sara J.D.S., Toya T., Ahmad A. et al. Mental stress and its effects on vascular health. *Mayo Clin Proc.* 2022; 97(5): 951–90. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.02.004>.
32. Евдокимов Д.С., Феоктистова В.С., Болдуева С.А. с соавт. Дисфункция эндотелия у больных с синдромом такоцубо и ее роль в остром и отдаленном периодах заболевания. *Кардиология.* 2023; 63(3): 21–27. [Evdokimov D.S., Feoktistova V.S., Boldueva S.A. et al. Endothelial dysfunction in patients with takotsubo syndrome and its role in acute and long terms of the disease. *Kardiologiya = Cardiology.* 2023; 63(3): 21–27 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/cardio.2023.3.n2364>. EDN: VKWKSJ.
33. Cammann V.L., Szawan K.A., Stahl B.E. et al. Age-related variations in takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(16): 1869–77. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.057>.

Поступила/Received: 24.01.2023

Принята в печать/Accepted: 24.06.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Дмитрий Сергеевич Евдокимов, аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. E-mail: kasabian244@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>

Валерия Сергеевна Феоктистова, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. E-mail: lerissima@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4161-3535>

Алена Павловна Семенова, аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. E-mail: semionova.al@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6386-1612>

Светлана Афанасьевна Болдуева, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. E-mail: svetlanaboldueva@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1898-084X>

Святослав Леонидович Плавинский, д.м.н., профессор кафедры педагогики, философии и права ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. E-mail: s.plavinskij@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9159-6177>

ABOUT THE AUTHORS:

Dmitry S. Evdokimov, postgraduate student of the Department of faculty therapy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 195067, Saint Petersburg, 47 Piskarevsky Avenue. E-mail: kasabian244@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>

Valeria S. Feoktistova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of faculty therapy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 195067, Saint Petersburg, 47 Piskarevsky Avenue. E-mail: lerissima@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4161-3535>

Alena P. Semenova, postgraduate student of the Department of faculty therapy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 195067, Saint Petersburg, 47 Piskarevsky Avenue. E-mail: semionova.al@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6386-1612>

Svetlana A. Boldueva, MD, professor, head of the Department of faculty therapy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 195067, Saint Petersburg, 47 Piskarevsky Avenue. E-mail: svetlanaboldueva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1898-084X>

Svyatoslav L. Plavinsky, MD, professor of the Department of pedagogy, philosophy and law, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 195067, Saint Petersburg, 47 Piskarevsky Avenue. E-mail: s.plavinskij@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9159-6177>

©Е.Ю. Ельчанинова, А.И. Афанасьева, И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ БИОМАРКЕРОВ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Е.Ю. ЕЛЬЧАНИНОВА, А.И. АФАНАСЬЕВА, И.В. СМАГИНА, С.А. ЕЛЬЧАНИНОВА

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул



Аннотация. Лабораторные показатели, отражающие патогенез рассеянного склероза (РС), могут стать более ранними и динамичными биомаркерами активности и прогрессирования заболевания, а также индивидуального ответа на лечение по сравнению с клиническими и радиологическими характеристиками статуса пациента. При этом разнородность дизайна исследований, методов определения лабораторных маркеров затрудняет метаанализ многочисленных исследований. Цель представленной статьи – описательный аналитический обзор публикаций за последние 30 лет по наиболее перспективным потенциальным биомаркерам течения РС в базах eLibrary, PubMed. Для внедрения в практику лабораторных биомаркеров течения РС необходимы дальнейшие исследования, анализ которых может позволить разработать убедительные и доказательные клинические рекомендации с характеристикой чувствительности, специфичности лабораторных биомаркеров, прогностических величин и порогов их уровней для принятия клинического решения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, биомаркеры рассеянного склероза, прогрессирование инвалидизации, кровь, спинномозговая жидкость.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.Ю. Ельчанинова, А.И. Афанасьева, И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова. Актуальность и перспективы практического использования лабораторных биомаркеров течения рассеянного склероза.

Терапия. 2023; 9(5): 71–76.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.71-76>

ACTUALITY AND PERSPECTIVES OF PRACTICAL USE OF LABORATORY BIOMARKERS FOR MULTIPLE SCLEROSIS CLINICAL COURSE

ELCHANINOVA E.Yu., AFANASYEVA A.I., SMAGINA I.V., ELCHANINOVA S.A.

Altai State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Barnaul

Abstract. Laboratory indexes representing the pathogenesis of multiple sclerosis (MS) may become earlier and more dynamic biomarkers of disease activity and progression, as well as individual response to treatment, comparatively with clinical and radiological characteristics of the patient's clinical status. At the same time, the heterogeneity of research design and methods for laboratory markers determining makes it difficult to make meta-analysis of numerous studies. The aim of this article is a descriptive analytical review of publications over the last 30 years on the most promising potential biomarkers of the course of MS in eLibrary, PubMed databases. In order to introduce laboratory biomarkers of the course of MS into practice, further studies are needed, the analysis of which can allow the development of convincing and evidence-based clinical recommendations with the characteristics of sensitivity, specificity of laboratory biomarkers, prognostic values and boundaries for their levels for making a clinical decision.

Key words: multiple sclerosis, multiple sclerosis biomarkers, disability progression, blood, cerebrospinal fluid.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Elchaninova E.Yu., Afanasyeva A.I., Smagina I.V., Elchaninova S.A. Actuality and perspectives of practical use of laboratory biomarkers for multiple sclerosis clinical course. *Therapy*. 2023; 9(5): 71–76.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.71-76>

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — мультифакторное хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), проявляющееся ремиттирующе-рецидивирующим, вторично-прогрессирующим и первично-прогрессирующим типами течения, для которых характерна разная скорость прогрессирования неврологических расстройств и соответственно разные подходы к фармакотерапии современными дорогостоящими препаратами [1, 2]. Применение общепринятых диагностических критериев Мак-Дональда [3] возможно уже на ранних стадиях заболевания. Благодаря их высокой чувствительности установление диагноза РС, как правило, не вызывает затруднений. В качестве инструментального подтверждения РС выполняется магнитно-резонансная томография (МРТ). При проведении неврологического осмотра как на этапе диагностики, так и мониторинга лечения РС стандартно используется шкала функциональных систем по Куртцке [4] с расширенной шкалой инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

В то же время гетерогенность течения и выраженности патологических процессов в ЦНС при РС указывает на актуальность и возможность использования лабораторных показателей на этапах ведения больных, страдающих этим заболеванием. Отражающие патогенез РС лабораторные показатели могут стать более ранними и динамичными биомаркерами активности и прогрессирования заболевания, а также индивидуального ответа на лечение по сравнению с клиническими и радиологическими характеристиками статуса пациента.

Общепризнанных специфических лабораторных биомаркеров течения РС пока нет. Во всем мире проводится активный поиск и стандартизации характеристик каждого из потенциальных биомаркеров, определение их информативности в отношении типа течения РС, эффективности и прогноза исхода проводимого лечения. Разнородность дизайна исследований, методов определения и референтных пределов лабораторных маркеров не позволяет в настоящее время провести метаанализ исследований и сделать доказательное заключение по рассматриваемому вопросу. Однако необходим и возможен анализ имеющихся данных для опре-

деления наиболее перспективных дальнейших разработок и «белых» пятен.

Цель обзора — описательный аналитический обзор результатов исследований о наиболее перспективных потенциальных биомаркерах течения РС. Обзор основан на анализе публикаций, полученных поиском за последние 20 лет в базах eLibrary, PubMed по следующим ключевым словам: «биомаркер», «рассеянный склероз», «прогрессирование инвалидности», «кровь», «спинно-мозговая жидкость».

1. ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Согласно современной концепции патогенез РС включает сочетание взаимосвязанных процессов воспаления и нейродегенерации [5, 6]. Инициация воспалительного процесса включает активацию CD4-клеток в крови и периферических лимфоидных органах. Дальнейшее развитие иммунного воспаления во многом зависит от проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Повышенная проницаемость ГЭБ способствует массовому проникновению аутореактивных Т-клеток в ЦНС при участии различных молекул адгезии, повышенная экспрессия которых выявлена как на эндотелии ГЭБ, так и очагах РС в веществе мозга [7]. В ЦНС развивается нейровоспаление, обусловленное вторичной активацией микроглии и астроглии [8, 9], интратекальное воспаление при участии моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов с системной и локальной продукцией аутоантител к компонентам олигодендроцитов, ведущей в конечном итоге к демиелинизации и гибели олигодендроцитов [10–12].

При прогрессирующих формах РС на периферии, как правило, отсутствует активный аутоиммунный процесс, воспаление локализуется непосредственно в ЦНС [13]. При этом уже на ранних этапах заболевания включаются процессы нейродегенерации, усиление которых с течением времени и обуславливает прогрессирование РС и необратимую инвалидизацию пациентов [14]. Установлено, что даже в период клинической ремиссии продолжается гибель осевых цилиндров нервных волокон, олигодендроцитов, что приводит к апоптозу нейронов [5]. Таким образом, прогрессирование

РС — это результат кумулятивного повреждения ЦНС вследствие хронического иммунного воспаления и нейродегенерации. Механизмы повреждения ЦНС включают множество патобиохимических процессов, в частности оксидативный стресс и митохондриальную дисфункцию, инициирующие апоптоз [15].

2. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

2.1. Показатели повреждения/активации глии

Глиальный фибриллярный кислый белок (Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP) — мономерный белок промежуточных филаментов III типа. Функция GFAP к настоящему времени точно не установлена. Предполагается, что этот белок, продуцируемый в ЦНС, в основном астроцитами, играет роль в поддержании формы и механической прочности этих клеток [16].

Выявлены повышенные уровни GFAP в спинномозговой жидкости (СМЖ) больных РС и их различие в зависимости от типов течения заболевания. По результатам метаанализа при рецидивирующе-ремиттирующем типе течения РС концентрация GFAP в СМЖ выше, чем при других типах течения [17]. В связи с этим высказывается мнение о возможности использования GFAP для прогнозирования типа течения РС на доклинических стадиях. Поскольку с увеличением продолжительности РС нарастает выраженность астроглиоза, сопровождающего прогрессирование неврологических расстройств, GFAP рассматривается и как кандидат в биомаркеры прогрессирования заболевания [18].

Белок S100β — связывающий кальций белок глиальных клеток. Самые высокие уровни этого белка в СМЖ и в сыворотке крови обнаруживаются у пациентов с первично- и вторично-прогрессирующими типами течения РС, для которых характерно наиболее быстрое нарастание тяжести неврологических расстройств [19]. При этом не найдено корреляции белка S100β с изменениями в неврологическом статусе по шкале инвалидизации EDSS [20], что ограничивает его использование как показателя глиальной дисфункции и биомаркера прогрессирования РС.

2.2. Показатели демиелинизации и повреждения аксонов

Легкая цепь нейрофиламента (Neurofilament light chain protein, NfL) — это белок цитоскелета, участвующий в формировании структуры аксонов [21]. Высвобождение NfL в спинномозговую жидкость при ремиттирующем РС сопряжено с усилением активности воспаления, подтвержден-

ным по данным МРТ увеличением гиперинтенсивных T2-очагов и накапливающихся гадолиний очагов поражений ЦНС, а также увеличением количества участвующих в нейровоспалении CD4-лимфоцитов [22, 23].

Предполагалось, что степень повышения уровня NfL в плазме крови может служить показателем выраженности нейродегенерации, но закономерность взаимосвязи уровня NfL с выраженностью неврологического дефицита по EDSS подтвердить пока не удалось [18].

Выявлено прогностическое значение повышенных уровней NfL в СМЖ в отношении перехода в РС клинически и/или радиологически изолированного синдрома — впервые установленного неврологического эпизода, вызванного воспалением или демиелинизацией нервной ткани [18].

Согласно последним диагностическим руководствам, диагноз РС может быть установлен, если клинические симптомы и/или параклинические данные подтверждают диссеминацию патологического процесса во времени и пространстве [24], поэтому обнаружение повышенного уровня NfL в крови или СМЖ у лиц с указанным синдромом в совокупности с установленными диагностическими критериями может сократить период диагностики, а следовательно, начать лечение, предотвращающее переход клинически изолированного синдрома в РС [3]. Отметим, что в настоящее время в дополнение к клиническим и МРТ-критериям при диагностике РС рекомендуется использовать индекс IgG — превышение более чем в 0,7 раз соотношения концентраций IgG и альбумина в СМЖ по сравнению с таковым в сыворотке крови [25]. Для уровней NfL в СМЖ больных РС продемонстрировано многократное превышение в сравнении с таковыми в сыворотке крови, а также более тесная корреляция с воспалительным профилем ЦНС [26]. Однако использование СМЖ для измерения концентрации NfL при мониторинге лечения пациентов имеет очевидные ограничения в связи с необходимостью проведения пункции.

Затруднения практического применения NfL связаны и с персистенцией повышенного уровня этой молекулы при других нейродегенеративных заболеваниях, помимо РС, а также с зависимостью концентрации NfL от возраста и индекса массы тела [27]. Поэтому использование одного лишь NfL для мониторинга активности РС признано нецелесообразным [25].

Тау-белок, участвующий в стабилизации микротрубочек аксонов, признан специфичным биомаркером при болезни Альцгеймера [28]. В случае РС тау-белок рассматривался как потенциальный биомаркер утраты аксонов, поскольку показано его накопление в СМЖ при повреждении нейронов [29]. В настоящее время возможность применения тау-белка как биомаркера течения РС

вызывает сомнения у специалистов из-за противоречивости данных о сопряженности ликворного содержания этого белка с тяжестью, типами клинического течения РС, выраженностью неврологических нарушений и МРТ-картиной при этом заболевании [29].

Основной белок миелина, продуцируемый олигодендроцитами, был одним из первых предложен в качестве биомаркера активности РС, поскольку он закономерно определяется в более высокой концентрации в крови и СМЖ больных РС при обострении заболевания по сравнению со стадией ремиссии [30]. Отдельными исследованиями выявлена корреляция уровня этого белка с выраженностью неврологических расстройств по шкале EDSS [31]. Тем не менее использование уровня основного белка миелина для мониторинга прогрессирования РС представляет собой не решенную задачу, что отчасти может объясняться процессами частичной ремиелинизации очагов демиелинизации в ЦНС при РС [25, 32].

2.3. Показатели активности иммунного воспаления

Растворимая форма sCD40L — трансмембранного гликопротеида семейства факторов некроза опухоли, как полагают, в перспективе может использоваться в качестве биомаркера для различения вторично-прогрессирующего РС и рецидивирующе-ремиттирующего течения РС, а следовательно, индивидуализации тактики лечения заболевания уже на ранних этапах ее манифестации [33]. Показано, что, в отличие от ремиттирующего РС, при вторично-прогрессирующем течении этого заболевания наблюдаются не только более высокие концентрации sCD40L, но и большая провоспалительная активность этого цитокина [33].

Свободные каппа-цепи иммуноглобулинов могут использоваться как дополнительный маркер при диагностике РС, поскольку их уровень в СМЖ превосходит по диагностической чувствительности и специфичности практикуемый тест с олигоклональными полосами иммуноглобулинов [34, 35]. Кроме того, этот уровень положительно коррелирует со степенью инвалидизации пациентов с РС, что дает основания рассматривать количественный тест на свободные каппа-цепи иммуноглобулинов в качестве кандидата в биомаркеры прогрессирования РС [34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнений, что исследования лабораторных биомаркеров необходимы для доклинической интегральной оценки эффектов факторов риска РС, а у пациентов с установленным диагнозом РС — для прогнозирования скорости прогрессирования болезни, выбора и мониторинга фармакотерапии в кратчайшие сроки от начала ее применения. Лабораторное тестирование биомаркеров при РС может быть также полезно для оценки эффективности новых методов лечения и лекарственных препаратов.

Интенсивные научные исследования, касающиеся патогенеза РС, привели к открытию множества молекул, происходящих из клеточных элементов вещества мозга, содержание которых в крови и СМЖ довольно тесно коррелирует с выраженностью визуализируемых повреждений ЦНС, экзаксацией и/или особенностями клинического течения РС. Применение современных лабораторных технологий и, несомненно, обширный спектр коммерческих реагентов для определения рассмотренных в обзоре молекул способствуют быстрому накоплению новых фактов об этих кандидатах в лабораторные маркеры РС. Однако для того, чтобы их измерение стало частью медицинской практики, необходимы всесторонний анализ клинической информативности этих лабораторных тестов и решение ряда вопросов, касающихся аналитической точности и доступности их измерения. Практическое использование потенциальных биомаркеров течения РС затрудняют также низкая чувствительность и специфичность многих из них в отношении клинических особенностей РС, отсутствие стандартизованных методов исследования, надежно установленных «порогов» принятия клинического решения, доказательных рекомендаций по оптимальным профилям маркеров РС.

Одним из путей решения этих проблем интенсивно развивающегося и, безусловно, перспективного для неврологической практики направления, получения доказательных заключений может быть выполнение не только «пилотных» научных исследований с последующим метаанализом их результатов, но и проведение многоцентровых проспективных исследований в различных популяциях больных РС.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Завалишин И.А., Пирадов М.А., Бойко А.Н. с соавт. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство. Т.1. М.: Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека». 2014; 400 с. [Zavalishin I.A., Piradov M.A., Boyko A.N. et al. Autoimmune diseases in neurology. Clinical guide. Vol. 1. Moscow: Human Health. 2014; 400 pp. (In Russ.). EDN: TVNABF.]
2. Клинические рекомендации. Рассеянный склероз. Всероссийское общество неврологов, Национальное общество неврорадиологов, Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний, Российский комитет исследователей рассеянного склероза. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2022. ID: 739. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_1 [дата обращения – 01.06.2023]. [Clinical guidelines. Multiple sclerosis. All-Russian Society of Neurologists, National Society of Neuroradiologists, Medical Association of Physicians and Centers for Multiple

- Sclerosis and Other Neuroimmunological Diseases, Russian Committee of Multiple Sclerosis Researchers. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2022. ID: 739.
URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_1 [date of access – 01.06.2023] [In Russ.].
3. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17(2): 162–73. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
 4. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33(11): 1444–52. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>.
 5. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: от патогенеза к через клинику к лечению. М.: МЕДпресс-информ. 2021; 368 с. [Shmidt T.E., Yakhno N.N. Multiple sclerosis: from pathogenesis to through the clinic to treatment. Moscow: MEDpress-inform. 2021; 368 pp. [In Russ.]]. ISBN: 978-5-00030-894-3.
 6. Adamczyk-Sowa M., Adamczyk B., Kutakowska A. et al. Secondary progressive multiple sclerosis – from neuropathology to definition and effective treatment. *Neurol Neurochirurgia Pol.* 2020; 54(5): 384–98. <https://dx.doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0082>.
 7. Nishihara H., Perriot S., Gastfriend B.D. et al. Intrinsic blood-brain barrier dysfunction contributes to multiple sclerosis pathogenesis. *Brain.* 2022; 145(12): 4334–48. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awac019>
 8. Correale J., Farez M.F. The role of astrocytes in multiple sclerosis progression. *Front Neurol.* 2015; 6: 180. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2015.00180>.
 9. Trivino J.J., von Bernhard R. The effect of aged microglia on synaptic impairment and its relevance in neurodegenerative diseases. *Neurochem Intl.* 2021; 144: 104982. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2021.104982>.
 10. Frohman E.M., Racke M.K., Raine C.S. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med.* 2006; 354(9): 942–55. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMr052130>.
 11. Comi G., Bar-Or A., Lassmann H. et al.; Expert Panel of the 27th Annual Meeting of the European Charcot Foundation. Role of B cells in multiple sclerosis and related disorders. *Ann Neurol.* 2021; 89(1): 13–23. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.25927>.
 12. Zivadinov R., Ramasamy D., Vaneckova M. et al. Leptomeningeal contrast enhancement is associated with progression of cortical atrophy in MS: A retrospective, pilot, observational longitudinal study. *Mult Scler.* 2016; 23(10): 1336–45. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458516678083>.
 13. Елисеева Д.Д., Захарова М.Н. Механизмы нейродегенерации при рассеянном склерозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122(7–2): 5–13. [Eliseeva D.D., Zakharova M.N. Mechanisms of Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022; 122(7–2): 5–13 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20221220725>. EDN: IEDSCQ.
 14. Yong H., Yong V.W. Mechanism-based criteria to improve therapeutic out-comes in progressive multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2022; 18(1): 40–55. <https://dx.doi.org/10.1038/s41582-021-00581-x>.
 15. Lassmann H. Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *Glia.* 2014; 62(11): 1816–30. <https://dx.doi.org/10.1002/glia.22597>.
 16. Correale J., Gaitan M.I., Ysraelit M.C., Fiol M.P. Progressive multiple sclerosis: From pathogenic mechanisms to treatment. *Brain.* 2017; 140(3): 527–46. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/aww258>.
 17. Sun M., Liu N., Xie Q. et al. A candidate biomarker of glial fibrillary acidic protein in CSF and blood in differentiating multiple sclerosis and its subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 51: 102870. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.102870>.
 18. Biernacki T., Kokas Z., Sandi D. et al. Emerging biomarkers of multiple sclerosis in the blood and the CSF: A focus on neurofilaments and therapeutic considerations. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(6): 3383. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms23063383>.
 19. Sussmuth S.D., Tuman H., Ecker D., Ludolph A.C. Amyotrophic lateral sclerosis: Disease stage related changes of tau protein and S100 beta in cerebrospinal fluid and creatine kinase in serum. *Neurosci Lett.* 2003; 353(1): 57–60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2003.09.018>.
 20. Koch M., Mostert J., Heersema D. et al. J. Plasma S100beta and NSE levels and progression in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2007; 252(2): 154–58. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2006.11.012>.
 21. Rao M.V., Campbell J., Yuan A. et al. The neurofilament middle molecular mass subunit carboxyl-terminal tail domains is essential for the radial growth and cytoskeletal architecture of axons but not for regulating neurofilament transport rate. *J Cell Biol.* 2003; 163(5): 1021–31. <https://dx.doi.org/10.1083/jcb.200308076>.
 22. Novakova L., Axelsson M., Khademi M. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers as a measure of disease activity and treatment efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurochem.* 2016; 141(2): 296–304. <https://dx.doi.org/10.1111/jnc.13881>.
 23. Reyes S., Smets I., Holden D. et al. CSF neurofilament light chain testing as an aid to determine treatment strategies in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7(6): e880. <https://dx.doi.org/10.1212%2FNXI.0000000000000880>.
 24. Thebault S., Abdoli M., Ferestehnejad S.M. et al. Serum neurofilament light chain predicts long term clinical outcomes in multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 10381. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67504-6>.
 25. Yang J., Hamade M., Wu Q. et al. Current and future biomarkers in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(11): 5877. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms23115877/>
 26. Sejbaek T., Nielsen H.H., Penner N. et al. Dimethyl fumarate decreases neurofilament light chain in CSF and blood of treatment naive relapsing MS patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019; 90(12): 1324–30. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2019-32132>.
 27. Manouchehrinia A., Piehl F., Hillert J. et al. Confounding effect of blood volume and body mass index on blood neurofilament light chain levels. *Ann Clin Transl Neuro.* 2020; 7(1): 139–43. <https://dx.doi.org/10.1002/acn3.50972>.
 28. Virgilio E., De Marchi F., Contaldi E. et al. The role of Tau beyond Alzheimer's disease: A narrative review. *Biomedicines.* 2022; 10(6): 760. <https://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10040760>.
 29. Guimaraes I., Cardoso M.I., Sa M.J. Tau protein seems not to be a useful routine clinical marker of axonal damage in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006; 12(3): 354–56. <https://dx.doi.org/10.1191/1352458506ms1288sr>.
 30. Rosenthal A. The cerebrospinal fluid proteins in multiple sclerosis. *Clin Lab Med.* 1986; 6(3): 457–75.
 31. Sellebjerg F., Christiansen M., Garred P. MBP, anti-MBP and anti-PLP antibodies, and intrathecal complement activation in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1998; 4(3): 127–31. <https://dx.doi.org/10.1177/135245859800400307>.
 32. Harris V.K., Sadiq S.A. Disease biomarkers in multiple sclerosis: Potential for use in therapeutic decision making. *Mol Diagn Ther.* 2009; 13(4): 225–44. <https://dx.doi.org/10.1007/bf03256329>.

33. Wu Q., Wang Q., Yang J. et al. Elevated sCD40L in secondary progressive multiple sclerosis in comparison to non-progressive benign and relapsing remitting multiple sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2021; 13: 11795735211050712. <https://dx.doi.org/10.1177/11795735211050712>.
34. Gurtner K.M., Shosha E., Bryant S.C. et al. CSF free light chain identification of demyelinating disease: Comparison with oligoclonal banding and other CSF indexes. *Clin Chem Lab Med.* 2018; 56(7): 1071–80. <https://dx.doi.org/10.1515/cclm-2017-0901>.
35. Presslauer S., Milosavljevic D., Brucke T. et al. Elevated levels of kappa free light chains in CSF support the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2008; 255(10): 1508–14. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-008-0954-z>.

Поступила/Received: 06.01.2023

Принята в печать/Accepted: 06.06.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Екатерина Юрьевна Ельчанинова, к.м.н., ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40. E-mail: ekaterina_chukina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4500-4913>

Алиса Игоревна Афанасьева, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40. E-mail: lac-alisa@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7507-3963>

Инна Вадимовна Смагина, д.м.н., профессор, зав. кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40. E-mail: siv7000@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7947-4529>

Светлана Александровна Ельчанинова, д.б.н., профессор, профессор кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40. E-mail: saelch@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2730-615X>

ABOUT THE AUTHORS:

Ekaterina Yu. Elchaninova, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of neurology and neurosurgery with the course of CPE, Altai State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 656038, Barnaul, 40 Lenina Avenue. E-mail: ekaterina_chukina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4500-4913>

Alisa I. Afanasyeva, assistant at the Department of neurology and neurosurgery with the course of CPE, Altai State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 656038, Barnaul, 40 Lenina Avenue. E-mail: lac-alisa@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7507-3963>

Inna V. Smagina, MD, professor, head of the Department of neurology and neurosurgery with the course of CPE, Altai State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 656038, Barnaul, 40 Lenina Avenue. E-mail: siv7000@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7947-4529>

Svetlana A. Elchaninova, PhD in Biological Sciences, professor, professor of the Department of biochemistry and clinical laboratory diagnostics, Altai State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 656038, Barnaul, 40 Lenina Avenue. E-mail: saelch@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2730-615X>

© Коллектив авторов, 2023

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ

С.М. КАРПОВ, А.М. МАРЧЕНКО, И.А. ВЫШЛОВА, А.А. КОЙЧУЕВ, Х.К.-С. ТАМБИЕВА, А.И. КЛИМЕНКО

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России



Аннотация. Рак молочной железы (РМЖ) – самый распространенный вид рака среди женщин в последние годы. Выживаемость после рака стала расти в связи профилактикой и лечением (хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия). Вместе с тем все больше женщин после химиотерапии стали предъявлять жалобы на снижение памяти, нарушение концентрации внимания, так как они значительно снижают качество их жизни. В настоящее время активно изучаются факторы риска и механизмы развития когнитивных нарушений, связанных с химиотерапией. Так, возраст, уровень образования, стресс, депрессия, гормональные изменения, нейротоксические эффекты могут служить причинами когнитивных изменений у женщин с РМЖ после химиотерапии.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, химиотерапия, рак молочной железы.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: С.М. Карпов, А.М. Марченко, И.А. Вышлова, А.А. Койчужев, Х.К.-С. Тамбиева, А.И. Клименко. Когнитивные нарушения у женщин с раком молочной железы после химиотерапии.

Терапия. 2023; 9(5):77–84.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.77-84>

COGNITIVE DISORDERS IN FEMALE PATIENTS WITH BREAST CANCER AFTER CHEMOTHERAPY

KARPOV S.M., MARCHENKO A.M., VYSHLOVA I.A., KOICHUEV A.A., TAMBIEVA KH.K.-S., KLIMENKO A.I.

Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Breast cancer (BC) is the most common type of cancer among female patients in recent years. Survival rate after cancer has become to grow due to prevention and treatment (surgical treatment, chemotherapy, radiation therapy). At the same time, more and more patients after chemotherapy complain of a decrease in memory and concentration, as they significantly reduce their quality of life. Risk factors and mechanisms of cognitive disorders' development associated with chemotherapy are currently being actively studied. Thus, age, education level, stress, depression, hormonal changes, neurotoxic effects could be etiological factors of cognitive changes in female patients with BC after chemotherapy.

Key words: cognitive disorders, chemotherapy, breast cancer.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Karpov S.M., Marchenko A.M., Vyshlova I.A., Koichuev A.A., Tambieva Kh.K.-S., Klimenko A.I. Cognitive disorders in female patients with breast cancer after chemotherapy.

Therapy. 2023; 9(5): 77–84.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.77-84>

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенный вид рака у женщин во всем мире [1–3]. Согласно литературным данным, во всем мире в 2020 г. было зарегистрировано 19,3 млн новых случаев рака и почти 10 млн смертей от него. РМЖ у женщин превзошел рак легких как наиболее часто диагностируемый рак [1, 3].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В развитых странах показатели заболеваемости РМЖ по-прежнему высоки в связи с распространенностью среди таких женщин основных гормональных и репродуктивных факторов риска (позднее деторождение, раннее менархе, меньше число детей, отсутствие грудного вскармливания, заместительная гормональная терапия, оральная контрацепция), факторов, связанных с образом жизни (наличие вредных привычек, ожирение, отсутствие достаточной двигательной активности). Кроме того, выявляемости рака способствует наличие скрининга на данных территориях. В развивающихся странах показатель распространенности РМЖ среди женщин стал расти из-за происходящих изменений в их обычном укладе и образе жизни (избыточная масса тела, рождение меньшего числа детей и др.) [4, 5].

Возраст женщины – основной фактор риска РМЖ. В государствах с высоким экономическим потенциалом средний возраст женщин с РМЖ составляет 50–69 лет, тогда как в африканских странах этот возраст составляет менее 50 лет. Это может быть связано с тем, что в этих странах более молодое население, а средняя продолжительность жизни на 10 лет меньше, чем в экономически развитых государствах [6].

Отмечается тенденция к повышению числа случаев РМЖ в менопаузе. Нет доказательств того, что рак «молодеет», но существует мнение, что большая осведомленность, доступность медицинских исследований и увеличение факторов риска способствуют более частому обнаружению РМЖ у женщин младше 39 лет [7].

В настоящее время значительно снизился уровень смертности от РМЖ в связи с улучшением профилактики и методов лечения, включая хирургическое лечение, химиотерапию, лучевую и эндокринную терапию [1, 8–10].

ТЕРАПИЯ

Химиотерапия – один из основных методов лечения РМЖ, способный продлить жизнь пациента. Однако есть много данных, свидетельствующих о том, что химиотерапия может вызывать не только

серьезные физические побочные реакции, такие как тошнота, рвота, миелосупрессия и вторичная инфекция, но и связанные с химиотерапией когнитивные нарушения, которые также известны как «хемомозг» [1–3, 11, 12]. Тяжесть известных симптомов «хемомозга» варьирует от легких до более тяжелых. Исследователи указывают, что частота когнитивных проблем после лечения составляет от 18 до 78% [1–3, 13, 14]. В некоторых случаях эти дефициты малозаметны, а тесты обычно предназначены для выявления более серьезных нарушений когнитивных функций. По этой причине когнитивные изменения часто не обнаруживаются или недооцениваются на медицинском уровне [15, 16].

Онкологические пациенты предъявляют большое количество жалоб, и те из них, которые относятся к когнитивным функциям, имеют все большее значение в клинической практике [1, 17, 18].

Качество жизни онкологических больных является одним из аспектов, вызывающих наибольшую заинтересованность у медицинских работников, особенно в последние два десятилетия. Это повысило интерес к влиянию терапии онкологической патологии на когнитивное функционирование пациентов [1, 18–23].

Целью настоящего обзора стал анализ данных литературы, посвященных влиянию химиотерапии на когнитивную функцию больных РМЖ.

ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Большинство исследований когнитивного функционирования было проведено у женщин с РМЖ, так как частота этой патологии высока, когнитивные функции таких пациенток находятся в лучшем состоянии, у них меньше прочих сопутствующих симптомов, чем у пациенток с другими онкологическими патологиями. Когнитивные нарушения могут оставаться незамеченными при других видах онкопатологии, таких как рак легкого, опухоли головы и шеи или рак желудка, поскольку у соответствующих пациентов есть другие приоритетные симптомы. Преимущественно исследования были поперечными, а оценка когнитивных функций проводилась одномоментно. Такая вариабельность измерений затрудняла сравнение результатов [24].

Многие исследования включают требование оценки исходных когнитивных функций до лечения для сравнения будущих результатов. Такие оценочные исследования необходимы для контроля и достоверного выявления когнитивных изменений после химиотерапии. Важность первичной оценки когнитивных функций до лечения была доказана в лонгитюдном исследовании, где было продемонстрировано, что когнитивные наруше-

ния могут присутствовать и до начала терапии. Результаты показывают, что 35% выборки имеют когнитивные нарушения до лечения. Вербальное обучение (18%) и память (25%) являются наиболее затронутыми областями [24].

Другие исследования показали наличие сопутствующих когнитивных нарушений, что можно объяснить наличием личностных или физиологических переменных, таких как эмоциональное состояние, уровень гемоглобина или низкий образовательный уровень [1, 3, 24].

Существует шкала самооценки, специально разработанная для выявления когнитивных нарушений у больных раком посредством интервью. Она содержит 37 пунктов, среди которых имеется 4 параметра: воспринимаемые когнитивные нарушения, комментарии других, воспринимаемые когнитивные способности и влияние когнитивных изменений на качество жизни [23, 25, 26].

Женщины после химиотерапии отмечают когнитивные изменения, такие как «провалы» в памяти, трудности в обучении и проблемы с концентрацией внимания, планированием и многозадачностью, которые влияют на их личную и профессиональную жизнь [1, 3, 9, 21, 25, 27].

Существует понятие «когнитивного резерва». Так, было выявлено, что когнитивные нарушения более выражены в группах лиц с более низким уровнем образования, пожилых людей, имеющих метаболические сопутствующие заболевания. И, наоборот, повседневная деятельность, уровень образования и коэффициент интеллекта, по-видимому, оказывают прямое влияние на мозговой кровоток и могут изменять когнитивный резерв. Эти гипотезы предлагают объяснение не только различий в нейropsychологических характеристиках, но и восприимчивости к когнитивным изменениям, вызванным химиотерапией [9, 26, 28].

ФАКТОРЫ РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проблема выявления и влияния факторов риска на когнитивные функции у женщин с РМЖ после химиотерапии способствовала проведению различных исследований этой патологии [29]. Так, подавление функции яичников может усиливать когнитивные жалобы у больных РМЖ, но без существенного влияния на объективные когнитивные функции [29]. Также в качестве фактора риска возникновения когнитивных нарушений рассматриваются усталость и бессонница [29–32].

Было установлено, что старение выступает важным фактором, влияющим на когнитивные нарушения у женщин после лечения онкологической патологии. У пациенток с РМЖ в возрасте ≥ 65 лет наблюдалось достоверное снижение когнитивных

функций в сравнении с более молодыми пациентками. Результаты предполагают значительную связь между показателями биологического старения и когнитивными функциями у выживших пациенток после РМЖ [29, 33, 34].

К наиболее значимым факторам риска, которые способствуют возникновению когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, относятся:

- прямые нейротоксические эффекты. Проходя через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), цитостатики могут влиять на жизненный цикл клетки, вызывая ее гибель [15, 35–37];

- индуцированные гормональные изменения. Происходит нарушение секреции гормонов, вызывающее когнитивные дисфункции. Тестостерон и эстроген считаются нейропротекторными гормонами, а химиотерапия влияет на их уровень в организме [15];

- окислительный стресс. После онкологического лечения снижается антиоксидантная защита, что увеличивает риск повреждения ДНК в клетке [15, 35–37];

- нарушение регуляции иммунной системы. Высвобождаясь, воспалительные цитокины способны проникать через ГЭБ, вызывая иммунологические изменения или аутоиммунные реакции, которые приводят к когнитивным нарушениям, проявляющимся в снижении скорости обработки информации, исполнительской функции, пространственных способностей и времени реакции [15, 35, 36];

- сосудистое поражение. Химиопрепараты могут повреждать кровеносные сосуды, вызывать аутоиммунные явления и коагуляцию в мелких сосудах центральной нервной системы (ЦНС), снижая кровоток в них [15, 38];

- стресс. Этот фактор имеет негативное влияние на память, увеличивая выброс кортизола надпочечниками. Данный гормон непосредственно воздействует на гиппокамп (часть лимбической системы), отвечающий за рабочую и кратковременную память [15, 39];

- депрессия. Это заболевание может быть сопряжено с проблемами внимания, которые влияют на фазу получения и кодирования информации [15, 25, 39, 40].

Изучалась роль известных генетических факторов, возможно, вызывающих когнитивные нарушения. Они включают гены, кодирующие аполипопротеин E (APOE), катехол-О-метилтрансферазу (COMT) и мозговой нейротрофический фактор (BDNF). Химиотерапию можно рассматривать как тип повреждения головного мозга, поэтому носители APOE $\epsilon 4$ более уязвимы для развития когнитивных дисфункций после химиотерапии [25, 41–43].

В последние годы стала активно изучаться роль кишечного микробиома, модулирующего ней-

рохимические пути и функции мозга через ось кишечник—мозг. Доподлинно неизвестно, какие именно механизмы участвуют во взаимосвязи микробиома кишечника и головного мозга, но существуют несколько теорий о том, как кишечник может влиять на функцию мозга. Различия в микробиоме кишечника наблюдаются при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и расстройствах аутистического спектра. Следовательно, кишечная микрофлора способна участвовать и в развитии когнитивных дисфункций у женщин, получающих химиотерапию. Однако патогенетические механизмы когнитивных нарушений могут отличаться при нейродегенеративных заболеваниях и раке. Терапия рака способна вызывать цитотоксическое или радиационное повреждение физиологического микробиома кишечника, что влечет за собой дисбиоз кишечника и повышенное высвобождение липополисахаридов из клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Последующее изменение кишечного барьера приводит к перемещению целых бактерий или бактериальных липополисахаридов, молекулярных паттернов, связанных с повреждением, и метаболитов, полученных из микробиоты, а также бесклеточной ДНК в кровоток. Эти процессы вызывают провоспалительный иммунный ответ и активацию микроглии в гиппокампе, следствием чего становятся развитие нейровоспаления, окислительного стресса и потеря нейронов, а данные механизмы связаны с когнитивными нарушениями [25, 44].

ДИАГНОСТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Информацию о биологических процессах в ЦНС у онкологических больных можно оценить посредством анализа спинномозговой жидкости. Исследователи оценивали уровни пальмитиновой и стеариновой кислот (соотношение между мононенасыщенной/насыщенной) в спинномозговой жидкости детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших метотрексат более 3 лет. Полученные результаты демонстрируют значительное увеличение отношения мононенасыщенности к насыщению обеих жирных кислот, что положительно коррелирует с количеством интра-текальных доз метотрексата, полученных в течение первого года, и отрицательно коррелирует со снижением общей интеллектуальной способности [25, 45]. Также рассматривалась связь между изменениями фосфолипидов в спинномозговой жидкости и нейрокогнитивной функцией у детей, проходящих химиотерапию по поводу острого лимфобластного лейкоза. Концентрации сфингомиелина и лизофосфатидилхолина были повышены в ликворе после индукции химиотерапии и были связаны со снижением скорости движений, зрительной и

вербальной рабочей памяти [25, 45]. Другие исследования показали значительное повышение уровня тау-белка в спинномозговой жидкости после индукции и во время консолидации метотрексатом у пациентов с острым лимфобластным лейкозом в сравнении с исходными уровнями. Кроме того, уровни тау-белка отрицательно коррелировали с вербальными способностями [25, 45].

Был проведен анализ когнитивных функций у пациенток с РМЖ после химиотерапии с разным уровнем образования. Результаты исследования демонстрируют наличие связи между этим параметром и когнитивными нарушениями. У женщин с более высоким уровнем образования выше когнитивный потенциал. Это выражается в большей осведомленности о заболевании у женщины, умении коммуницировать с медицинским персоналом; кроме того, пациентки с более высоким уровнем образования стремятся к социальной поддержке и стараются контролировать свои негативные эмоции (с помощью психотерапии, медикаментозной поддержки). Женщины с более низким уровнем образования тяжелее переносят такие ситуации в связи с возникновением психологического давления, поэтому врачам приходится больше внимания уделять их когнитивно-психологическому состоянию. Зачастую уровень образования среди женщин коррелирует с их уровнем дохода [46].

Исследователи анализировали влияние типа и стадии рака на когнитивные функции. Было выявлено, что показатели когнитивных функций у больных карциномой *in situ* были выше, чем у пациентов с инвазивным и метастатическим раком. Это свидетельствует о том, что когнитивная функция пациентов с легкими патологическими типами рака лучше [46].

В недавнем исследовании выжившие женщины после РМЖ, получавшие химиотерапию, предъявляли большее количество когнитивных жалоб в сравнении со здоровыми женщинами (группа контроля). Субъективные когнитивные нарушения, вызванные химиотерапией, были более частыми и более тяжелыми, чем у пациенток, не получавших химиотерапию, но эти симптомы не ухудшались с течением времени [20, 22, 47].

Пациенты, принимавшие психотропные препараты, имели более высокие показатели когнитивных дисфункций. Помимо этого, проблемы со сном, о которых сообщали сами пациенты, были тесно связаны с жалобами на когнитивные нарушения. Установлено, что вероятность наличия когнитивных жалоб была выше, когда пациенты сообщали о проблемах со сном. Известно, что нарушение сна — основной фактор снижения когнитивных функций, и такие состояния можно корректировать посредством медикаментозной терапии или парамедицинских вмешательств [32, 47].

Неспособность вернуться на работу вследствие онкотерапии и ее последствий также может усилить когнитивные жалобы. Исследования показали, что когнитивные нарушения были ассоциированы с более низкой работоспособностью. Работа означает возвращение к обычной жизни, поэтому ранняя реабилитация может помочь ограничить когнитивные нарушения у выживших после рака [20, 22, 47].

ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Механизмы, которые вызывают индуцированные химиотерапией когнитивные нарушения у онкологических больных, получающих химиотерапию, еще недостаточно известны и, вероятно, являются многофакторными [15, 16, 47].

Провоспалительные цитокины относятся к основным факторам, предрасполагающим к возникновению когнитивных дисфункций. Они опосредуют нейровоспалительные процессы, которые нарушают ГЭБ с последующим нарушением функции нейронов и активацией астроцитов, митотоксичностью и возможным апоптозом [12, 36]. У женщин, выживших после РМЖ и получавших химиотерапию, в сыворотке крови были обнаружены повышенные уровни интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли-альфа [12, 37], которые коррелировали со стойкими структурными изменениями гиппокампа и снижением обработки вербальной памяти во время курсов химиотерапии [43, 47, 48]. Имеются ограниченные данные о нейропротекторном лечении для противодействия нейротоксическому воздействию на процессы нейропластичности, что связано с когнитивными и эмоциональными функциями [40, 47, 48].

Рассматривалось значение внеклеточных везикул в патогенезе когнитивных изменений у женщин с РМЖ после химиотерапии. Внеклеточные везикулы представляют собой секретлируемые клетками сферические везикулы, окруженные двойным липидным слоем, диаметром от 30 до 1000 нм. Обладая способностью переносить биологически активные молекулы (например, белки и микроРНК) между соседними и отдаленными клетками, внутриклеточные везикулы позиционируются как важные медиаторы межклеточных взаимодействий, участвующие в поддержании нормальной клеточной физиологии и влияющие на прогрессирование заболевания. Опухолевая способность внутриклеточных везикул модулировать воспалительную реакцию, воздействовать на неврологические процессы и влиять на проницаемость ГЭБ может частично способствовать патогенезу когнитивной дисфункции после химиотерапии у женщин с РМЖ. Помимо воспаления и

нарушения ГЭБ, внеклеточные везикулы потенциально могут взаимодействовать с нервной системой, влияя на неврологические процессы, такие как нейропластичность и реакцию на стресс, что отрицательно сказывается на когнитивных способностях выживших после рака [48].

Ближняя инфракрасная спектроскопия – неинвазивный метод нейровизуализации, широко применяемый в последние годы. Она позволяет измерять гемодинамические изменения на поверхности коры двусторонних лобно-височных областей путем измерения концентрации оксигенированного гемоглобина (окси-Hb) и дезоксигенированного гемоглобина (дезоксигени-Hb), которые, как предполагается, отражают мозговой кровоток. Согласно литературным данным, этот метод исследования достаточно чувствителен, чтобы обнаруживать также небольшие метаболические изменения во время выполнения когнитивных задач. Отмечены структурные, перфузионные и функциональные изменения в головном мозге у женщин с РМЖ после химиотерапии (до 6 мес) [3].

Исследования на лабораторных животных позволили подтвердить наличие связанных с раком когнитивных нарушений. Химиотерапия вызывает умеренно тяжелые и часто длительные когнитивные нарушения у грызунов [29].

В экспериментальном исследовании было выявлено, что препараты полихимиотерапии (циклофосфамид, доксорубин, 5-фторурацил) подавляют образование новых клеток в гиппокампе, а угнетение нейрогенеза непосредственно сопряжено с сопутствующей потерей зависимых от гиппокампа когнитивных функций. Наблюдается частичная митохондриальная дисфункция и нарушение регуляции активности цитокинов [29, 37].

У выживших после РМЖ через 10 лет после лечения мультимодальная магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила дозозависимые эффекты химиотерапии на объем серого вещества, микроструктуру белого вещества и зоны, ответственные за активацию задач. Между этими показателями существует отрицательная корреляция (чем больше срок после последнего курса химиотерапии, тем лучше результаты нейропсихологического теста) [15, 25, 49]. Более позитивные результаты свидетельствуют о том, что через 6 мес когнитивные нарушения полностью исчезают или имеют тенденцию к прогрессивному восстановлению. Это мнение свидетельствует о том, что когнитивная дисфункция с большей вероятностью будет преходящей у женщин с меньшим количеством циклов химиотерапии в более низких дозах [15, 16, 25].

Когнитивные нарушения у женщин с РМЖ после химиотерапии специфичны для определенных когнитивных областей. Исследования активности разных частей головного мозга во время химиоте-

рапии посредством выполнения функциональной МРТ дали возможность выявить уязвимые зоны. Различные авторы имеют разные точки зрения, но предполагается, что наиболее часто снижается функция префронтальной коры – области мозга, отвечающей за такие навыки, как продолжительность концентрации внимания, вербальная память, рабочая память, скорость обработки и моторика. У таких пациенток также было больше ошибок и более низкая скорость обработки. Кроме того, сниженная активация левой каудально-латеральной префронтальной коры значительно коррелировала с более высокой тяжестью заболевания [49, 50]. Это может быть связано с тем, что процессы внимания и памяти связаны с нейрогенезом гиппокампа у взрослых. Новые нейроны, генерируемые гиппокампом, необходимы для памяти и обучения, а мозговой нейротрофический фактор необходим для роста. Напротив, исполнительные функции остаются сохраненными [49, 50].

Оптимальное функционирование скорости обработки, относящееся к количеству информации, которое может быть обработано в единицу времени, было связано с диаметром нервных путей, целостностью миелиновой оболочки, степенью миелинизации, количеством ионных каналов и эффективностью работы синапсов [37, 50]. Существует связь использования некоторых химиотерапевтических препаратов для лечения РМЖ с их токсичным влиянием на ЦНС, что может оказывать повреждающее действие на клетки и способствовать разрыву цепей ДНК, что, в

свою очередь, приведет к апоптозу и последующей потере синапсов [37].

Данные нейровизуализационных исследований после химиотерапии коррелируют с церебральными изменениями с точки зрения потери объема серого вещества, снижения целостности белого вещества и изменения организации церебральной сети, кальцификации коры и снижения метаболической активности [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамическая оценка когнитивного функционирования у пациенток с РМЖ, проходящих химиотерапию, имеет важное значение. Каждая вторая пациентка сообщает о когнитивных дисфункциях после проведения химиотерапии, что связано с непосредственным токсическим эффектом применяемых препаратов, а также с сопутствующими тревогой, депрессией и нарушением сна. Активный скрининг когнитивных нарушений может служить первым шагом к выявлению и поддержке пациентов с потенциальным снижением когнитивных функций. Это обстоятельство диктует необходимость раннего начала мероприятий по реабилитации: использования когнитивно-поведенческой терапии, медикаментозной терапии и активации собственных резервов когнитивной сферы. Комплексные лечебно-реабилитационные мероприятия пациентов с РМЖ после химиотерапии позволят уменьшить когнитивный дефицит и улучшить качество их жизни.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ding K., Zhang X., Zhao J. et al. Managing Cancer and Living Meaningfully (CALM) intervention on chemotherapy-related cognitive impairment in breast cancer survivors. *Integr Cancer Ther.* 2020; 19: 1534735420938450. <https://dx.doi.org/10.1177/1534735420938450>.
2. Keetile N.M., Osuch E., Lentoor A.G. Chemotherapy-related subjective cognitive impairment in breast cancer patients in semi-rural South Africa. *Health SA.* 2021; 26: 1605. <https://dx.doi.org/10.4102/hsag.v26i0.1605>.
3. Duran-Gomez N., Lopez-Jurado C.F., Nadal-Delgado M. et al. Chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer based on functional assessment and NIRS analysis. *J Clin Med.* 2022; 11(9): 2363. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm11092363>.
4. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. <https://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>.
5. Johnson R.H., Anders C.K., Litton J.K. et al. Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(12): e27397. <https://dx.doi.org/10.1002/pbc.27397>.
6. Wilkinson L., Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022; 95(1130): 20211033. <https://dx.doi.org/10.1259/bjr.20211033>.
7. Konat-Baska K., Matkowski R., Błaszczyk J. et al. Does breast cancer increasingly affect younger women? *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(13): 4884. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17134884>.
8. Syarif H., Waluyo A., Afianti Y. Cognitive perception among post-chemotherapy, non-chemotherapy breast cancer survivors and non-cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021; 22(6): 1775–80. <https://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.6.1775>.
9. Ibrahim E.Y., Domenicano I., Nyhan K. et al. Cognitive effects and depression associated with taxane-based chemotherapy in breast cancer survivors: A meta-analysis. *Front Oncol.* 2021; 11: 642382. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.642382>.
10. Abebe E., Tollesa T., Assefa M. et al. Cognitive functioning and its associated factors among breast cancer patients on chemotherapy at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa Ethiopia: An institution-based comparative cross-sectional study. *BMC Cancer.* 2021; 21(1): 1052. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-021-08799-0>.
11. Lin K.Y., Chen V.C., Tsai Y.H. et al. Classification and visualization of chemotherapy-induced cognitive impairment in volumetric convolutional neural networks. *J Pers Med.* 2021; 11(10): 1025. <https://dx.doi.org/10.3390/jpm11101025>.
12. Corley C., Allen A.R. A bibliometric analysis of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil breast cancer treatments: Implication for the role of inflammation in cognitive dysfunction. *Front Mol Biosci.* 2021; 8: 683389. <https://dx.doi.org/10.3389/fmolb.2021.683389>.

13. Zhang Q., Gao X., Liu S. et al. Therapies for cognitive impairment in breast cancer survivors treated with chemotherapy: A protocol for systematic review. *Medicine* (Baltimore). 2020; 99(19): e20092. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000020092>.
14. Wagner L.I., Gray R.J., Sparano J.A. et al. Patient-reported cognitive impairment among women with early breast cancer randomly assigned to endocrine therapy alone versus chemoendocrine therapy: Results from TAILORx. *J Clin Oncol*. 2020; 38(17): 1875–86. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.01866>.
15. Rodriguez Martin B., Fernandez Rodriguez E.J., Rihuete Galve M.I., Cruz Hernandez J.J. Study of chemotherapy-induced cognitive impairment in women with breast cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(23): 8896. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph17238896>.
16. Huehnchen P., van Kampen A., Boehmerle W., Endres M. Cognitive impairment after cytotoxic chemotherapy. *Neurooncol Pract*. 2020; 7(1): 11–21. <https://dx.doi.org/10.1093/nop/npz052>.
17. Van der Gucht K., Melis M., Ahmadoun S. et al. A mindfulness-based intervention for breast cancer patients with cognitive impairment after chemotherapy: study protocol of a three-group randomized controlled trial. *Trials*. 2020; 21(1): 290. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-4204-8>.
18. Hormozi M., Hashemi S.M., Shahraki S. Investigating relationship between pre- and post- chemotherapy cognitive performance with levels of depression and anxiety in breast cancer patients: A cross-sectional study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(12): 3831–37. <https://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.12.3831>.
19. Li Z., Hao X., Lei P. et al. Patients with breast cancer receiving chemotherapy: Effects of multisensory stimulation training on cognitive impairment. *Clin J Oncol Nurs*. 2022; 26(1): 71–77. <https://dx.doi.org/10.1188/22.CJON.71-77>.
20. Yu S., Zhao J., Wang M. et al. The correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 153 levels with chemotherapy-related cognitive impairment in early-stage breast cancer patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 945433. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.945433>.
21. Von Ah D., Crouch A.D., Monahan P.O. et al. Association of cognitive impairment and breast cancer survivorship on quality of life in younger breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2022; 16(4): 812–22. <https://dx.doi.org/10.1007/s11764-021-01075-x>.
22. West T., Cavallero C., Ceccherini R. et al. Impact of psychosocial, behavioral and lifestyle factors on subjective cognitive complaints and perceived quality of life in a large cohort of Italian breast cancer patients. *Front Psychol*. 2022; 13: 1015573. <https://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1015573>.
23. Carneira H., Williams R., Dempsey H. et al. Quality of life and mental health in breast cancer survivors compared with non-cancer controls: A study of patient-reported outcomes in the United Kingdom. *J Cancer Surviv*. 2021; 15(4): 564–75. <https://dx.doi.org/10.1007/s11764-020-00950-3>.
24. Ganz P.A., Van Dyk K. Cognitive Impairment in Patients With Breast Cancer: Understanding the impact of chemotherapy and endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2020; 38(17): 1871–74. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00336>.
25. Orszaghova Z., Mego M., Chovanec M. Long-term cognitive dysfunction in cancer survivors. *Front Mol Biosci*. 2021; 8: 770413. <https://dx.doi.org/10.3389/fmolb.2021.770413>.
26. Hajj A., Khoury R., Hachem R. et al. Clinical and genetic factors associated with self-reported cognitive deficits in women with breast cancer: The «CAGE-Cog» study. *BMC Cancer*. 2022; 22(1): 996. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-022-10077-6>.
27. Vega J.N., Dumas J., Newhouse P.A. Self-reported chemotherapy-related cognitive impairment compared with cognitive complaints following menopause. *Psychooncology*. 2018; 27(9): 2198–205. <https://dx.doi.org/10.1002/pon.4796>.
28. Khan O.F., Cusano E., Raissouni S. et al. Immediate-term cognitive impairment following intravenous (IV) chemotherapy: A prospective pre-post design study. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 150. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-019-5349-2>.
29. Lange M., Joly F., Vardy J. et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol*. 2019; 30(12): 1925–40. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz410>.
30. Liou K.T., Ahles T.A., Garland S.N. et al. The relationship between insomnia and cognitive impairment in breast cancer survivors. *JNCI Cancer Spectr*. 2019; 3(3): pkz041. <https://dx.doi.org/10.1093/jncics/pkz041>.
31. Rodriguez N., Fawcett J.M., Rash J.A. et al. Factors associated with cognitive impairment during the first year of treatment for nonmetastatic breast cancer. *Cancer Med*. 2021; 10(4): 1191–200. <https://dx.doi.org/10.1002/cam4.3715>.
32. Ancofi-Israel S., Liu L., Natarajan L. et al. Reductions in sleep quality and circadian activity rhythmicity predict longitudinal changes in objective and subjective cognitive functioning in women treated for breast cancer. *Support Care Cancer*. 2022; 30(4): 3187–200. <https://dx.doi.org/10.1007/s00520-021-06743-3>.
33. Martin C., Shrestha A., Morgan J. et al. Treatment choices for older women with primary operable breast cancer and cognitive impairment: Results from a prospective, multicentre cohort study. *J Geriatr Oncol*. 2021; 12(5): 705–13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2020.12.006>.
34. Magnuson A., Lei L., Gilmore N. et al. Longitudinal relationship between frailty and cognition in patients 50 years and older with breast cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67(5): 928–36. <https://dx.doi.org/10.1111/jgs.15934>.
35. Whittaker A.L., George R.P., O'Malley L. Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 2135. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-05682-1>.
36. Gan C., Lv Y., Zhao J. et al. Neural correlates of chemotherapy-induced emotion regulation impairment in breast cancer patients. *Am J Cancer Res*. 2019; 9(1): 171–79.
37. Sahu K., Langeh U., Singh C., Singh A. Crosstalk between anticancer drugs and mitochondrial functions. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021; 2: 100047. <https://dx.doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100047>.
38. Carlson B.W., Craft M.A., Carlson J.R. et al. Accelerated vascular aging and persistent cognitive impairment in older female breast cancer survivors. *Geroscience*. 2018; 40(3): 325–36. <https://dx.doi.org/10.1007/s11357-018-0025-z>.
39. Papanastasiou A., Seliniotaki T., Rizos E. et al. Role of stress, age and adjuvant therapy in the cognitive function of patients with breast cancer. *Oncol Lett*. 2019; 18(1): 507–17. <https://dx.doi.org/10.3892/ol.2019.10361>.
40. Hajj A., Hachem R., Khoury R. et al. Clinical and genetic factors associated with anxiety and depression in breast cancer patients: A cross-sectional study. *BMC Cancer*. 2021; 21(1): 872. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-021-08615-9>.
41. Li W., Zhang Q., Cai Y. et al. The COMT genetic factor regulates chemotherapy-related prospective memory impairment in survivors with HER2-/+ breast cancer. *Front Oncol*. 2022; 12: 816923. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.816923>.
42. Harrison R.A., Rao V., Kesler S.R. The association of genetic polymorphisms with neuroconnectivity in breast cancer patients. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 6169. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-85768-4>.

43. Van Dyk K., Zhou X., Small B.J. et al. Protective effects of APOE ε2 genotype on cognition in older breast cancer survivors: The thinking and living with cancer study. *JNCI Cancer Spectr.* 2021; 5(2): pkab013. <https://dx.doi.org/10.1093/jncics/pkab013>.
44. Bilenduke E., Sterrett J.D., Ranby K.W. et al. Impacts of breast cancer and chemotherapy on gut microbiome, cognitive functioning, and mood relative to healthy controls. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 19547. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-23793-7>.
45. Yao S., Li W., Liu S. et al. Aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism is associated with chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer who receive chemotherapy. *Cancer Med.* 2023; 12(5): 5209–21. <https://dx.doi.org/10.1002/cam4.5319>.
46. Cui H., Shi X., Song X., Zhang W. Changes and influencing factors of cognitive impairment in patients with breast cancer. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021; 2021: 7278853. <https://dx.doi.org/10.1155/2021/7278853>.
47. Boscher C., Joly F., Clarisse B. et al. Perceived cognitive impairment in breast cancer survivors and its relationships with psychological factors. *Cancers (Basel).* 2020; 12(10): 3000. <https://dx.doi.org/10.3390/cancers12103000>.
48. Koh Y.Q., Ng D.Q., Ng C.C. et al. Extracellular vesicle proteome of breast cancer patients with and without cognitive impairment following anthracycline-based chemotherapy: An exploratory study. *Biomark Insights.* 2021; 16: 11772719211018204. <https://dx.doi.org/10.1177/11772719211018204>.
49. Zhou X., Tan Y., Yu H. et al. Early alterations in cortical morphology after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Hum Brain Mapp.* 2022; 43(15): 4513–28. <https://dx.doi.org/10.1002/hbm.25969>.
50. Palmer A.C.S., Zortea M., Souza A. et al. Clinical impact of melatonin on breast cancer patients undergoing chemotherapy; Effects on cognition, sleep and depressive symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One.* 2020; 15(4): e0231379. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0231379>.

Поступила/Received: 15.01.2023

Принята в печать/Accepted: 15.06.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Сергей Михайлович Карпов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: karpov25@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1472-6024>

Анастасия Михайловна Марченко, студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: anastasiamarchenko99@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0408-1210>

Ирина Андреевна Вышлова, д.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: irisha2801@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9187-8481>

Арсен Аскерович Койчуев, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: koichuev26@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2856-1056>

Хава Карим-Султановна Тамбиева, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: khavatam@icloud.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7884-2767>

Анна Ивановна Клименко, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: anyutikovalenko@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2201-7626>

ABOUT THE AUTHORS:

Sergey M. Karpov, MD, professor, head of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 355017, Stavropol, 310 Mira Str. E-mail: karpov25@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1472-6024>

Anastasia M. Marchenko, 6th year student of the Faculty of pediatrics, Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 355017, Stavropol, 310 Mira Str. E-mail: anastasiamarchenko99@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0408-1210>

Irina A. Vyshlova, MD, associate professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 355017, Stavropol, 310 Mira Str. E-mail: irisha2801@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9187-8481>

Arsen A. Koichuev, MD, professor, head of the Department of oncology and radiation therapy with FVE course, Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 355017, Stavropol, 310 Mira Str. E-mail: koichuev26@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2856-1056>

Khava K-S. Tambiyeva, postgraduate student of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 355017, Stavropol, 310 Mira Str. E-mail: khavatam@icloud.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7884-2767>

Anna I. Klimenko, postgraduate student of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 355017, Stavropol, 310 Mira Str. E-mail: anyutikovalenko@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2201-7626>

©Т.Ю. Демидова, В.В. Титова, 2023

РОЛЬ САМОКОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ДОСТИЖЕНИИ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Т.Ю. ДЕМИДОВА, В.В. ТИТОВА

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва



Аннотация. Самоконтроль глюкозы – важная часть терапии сахарного диабета (СД) как 1-го, так и 2-го типа. Независимо от вида получаемой терапии, пациенты с СД 2-го типа, регулярно проводящие самоконтроль глюкозы, имеют лучший контроль гликемии за счет активного участия в лечении и коррекции образа жизни, а также имеют возможность своевременной коррекции терапии лечащим врачом по мере необходимости. Исследования с использованием структурированного самоконтроля глюкозы чаще демонстрируют значительно большее улучшение гликемического контроля по сравнению с неструктурированным. Современные глюкометры имеют такие преимущества, как высокая точность показаний, интеграция с мобильным приложением, которое совмещает в себе функцию дневника самоконтроля, возможность анализа результатов в момент исследования, а также формирования отчетов для интерпретации лечащим врачом. Все это позволяет использовать самоконтроль глюкозы как удобный инструмент лечения СД 2-го типа.

Ключевые слова: самоконтроль гликемии, сахарный диабет 2-го типа, вариабельность глюкозы, компенсация сахарного диабета, целевые значения показателей углеводного обмена.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Т.Ю. Демидова, В.В. Титова. Роль самоконтроля гликемии в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и достижении целевого уровня показателей углеводного обмена.

Терапия. 2023; 9(5): 85–93.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.85-93>

THE ROLE OF SELF-MONITORING OF GLYCEMIA IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND THE ACHIEVEMENT OF THE TARGET LEVEL OF CARBOHYDRATE METABOLISM

DEMIDOVA T.YU., TITOVA V.V.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract. Self-monitoring of blood glucose levels is an important part of the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM). Regardless of the type of therapy received, patients with type 2 DM who regularly conduct self-monitoring of glucose levels have better glycemic control through active participation in treatment and lifestyle changes, and also have the opportunity to timely adjust therapy by the attending physician as needed. Studies using structured glucose self-monitoring often show significantly greater improvement in glycemic control compared to unstructured self-monitoring. Modern glucometers have such advantages as high accuracy of readings, integration with a mobile application that combines the function of a self-monitoring diary, the ability to analyze results at the

time of the study, and generate reports for interpretation by the attending physician. All this makes it possible to use self-monitoring of glucose as a convenient tool for the treatment of type 2 DM.

Key words: self-monitoring of glycemia, type 2 diabetes mellitus, glucose variability, diabetes compensation, target values of carbohydrate metabolism.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Demidova T.Yu., Titova V.V. The role of self-monitoring of glycemia in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and the achievement of the target level of carbohydrate metabolism.

Therapy. 2023; 9(5): 85–93.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.85-93>

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, терапия которого включает медикаментозное лечение, изменения образа жизни и самоконтроль поддержания уровня глюкозы в крови в целевом диапазоне [1, 2]. Основной целью лечения и самоконтроля диабета служит предотвращение его осложнений путем достижения рекомендуемых уровней глюкозы крови, а также минимизация риска эпизодов тяжелых гипогликемий. Для достижения этой цели используются инструменты управления углеводным обменом – контроль гликемии натощак и после приема пищи, поддержание целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c). Самоконтроль уровня глюкозы в крови (самоконтроль глюкозы) является самостоятельной неотъемлемой частью лечения и может снизить гликированный гемоглобин (HbA1c) в дополнение к терапии сахароснижающими препаратами [3].

Первые крупные клинические исследования были сфокусированы на пациентах с СД, получавших инсулин, и оценивали самоконтроль глюкозы как часть многофакторного вмешательства с целью ранней профилактики развития диабетических сосудистых осложнений. В рамках этих программ выполнение предписанного самоконтроля позволяло пациентам реализовывать и получать серьезные преимущества от интенсивного контроля гликемии, предусматривавшего коррекцию доз инсулина на основании данных глюкозы крови [4]. Именно эти программы закрепили роль самоконтроля глюкозы как неотъемлемого компонента эффективной терапии для людей, получающих базисно-болюсную инсулинотерапию. Однако со временем стало очевидно, что самоконтроль имеет важнейшее значение для любых пациентов независимо от вида сахароснижающей терапии.

Хотя HbA1c считается «золотым стандартом» для мониторинга гликемического контроля и его уровень рассматривается как предиктор риска развития осложнений, связанных с диабетом, этот показатель не предоставляет информации о еже-

дневных и внутрисуточных изменениях уровня глюкозы. В связи с этим особое значение приобретает самоконтроль уровня глюкозы, поскольку он помогает различать гипергликемию натощак, препрандиальную и постпрандиальную гипергликемию (их вклад в нецелевые значения HbA1c), обнаруживать отклонения уровней глюкозы крови от индивидуальных целевых значений, выявлять гипогликемию и отслеживать нормализацию глюкозы при ее купировании, предоставлять пациентам немедленную обратную связь о влиянии выбора пищи, физической активности и приема лекарств на гликемический контроль.

На сегодняшний день трудно переоценить роль самоконтроля глюкозы (табл. 1) и возможности пациентов в любой момент времени определять показатели гликемии. Измерение глюкозы крови с помощью глюкометра влияет на выбор сахароснижающих препаратов, подсказывает, связано ли ухудшение самочувствия с гипогликемией или стойкой гипергликемией, дает представление о том, как диета, физическая активность и прием препаратов влияют на уровень гликемии, помогая пациентам поменять образ жизни для достижения качественного контроля углеводного обмена.

Таблица 1. Функции самоконтроля гликемии

ДЛЯ ЧЕГО НЕОБХОДИМЫ ИНСТРУМЕНТЫ ОЦЕНКИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ?
Прогнозирование риска осложнений
Раннее выявление риска гипергликемии и ее прогрессии в сахарный диабет 2-го типа
Оценка компенсации сахарного диабета
Выбор тактики и режима сахароснижающей терапии

ИСТОРИЯ ПОЯВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ

Для больных СД изобретение глюкометра стало столетием же значимым, как и открытие инсулина и появление сахароснижающих препаратов. В 1908 г. американский химик Стэнли Бенедикт

(Stanley Benedict) впервые смог измерить уровень глюкозы в моче [5]. Раствор, содержащий сульфат меди и винную кислоту («реактив Бенедикта»), при взаимодействии с мочой менял свой голубой цвет на зеленый или бурый. Цвет при этом зависел от концентрации глюкозы. В 1921 г. начался выпуск таблеток, а чуть позже — тест-полосок с реактивом Бенедикта, однако к тому времени врачи пришли к выводу, что измерение уровня глюкозы в моче дает слишком приблизительные результаты.

Первое количественное измерение уровня глюкозы в крови произвели датские ученые Ханс Хагедорн (Hans Hagedorn) и Йоханнес Йенсен (Johannes Jensen) в 1918 г. [6]. Это тоже была реакция на изменение цвета, но с другими реагентами. Метод Хагедорна–Йенсена прочно вошел в медицинскую практику и применялся в лабораториях вплоть до 1950-х гг.

История глюкометров началась в 1963 г., когда Эрни Адамс (Ernie Adams) изобрел Dextrostix — бумажную полоску, окрашиваемую в синий цвет, интенсивность которого пропорциональна концентрации глюкозы и может быть прочитана путем визуального сравнения цвета полоски с цветовой диаграммой концентрации. Этот метод давал приблизительную оценку уровня глюкозы в крови. В 1970 г. Антон Хьюберт Клеменс (Anton Hubert Clemens) разработал первый глюкометр и систему самоконтроля глюкозы — рефрактометр Эймса для обнаружения отраженного света от Dextrostix. Он весил 3 фунта (1,36 кг), стоил 650 долл. и предназначался для использования в кабинете врача [7].

В 1987 г. Американская диабетическая ассоциация впервые рекомендовала пациентам контролировать уровень глюкозы в крови [8]. С тех пор самоконтроль глюкозы в крови стал неотъемлемой частью лечения диабета.

Самоконтроль глюкозы оказывает благотворное влияние на состояние углеводного обмена, достижение и удержание целевых параметров гликемии и их приближение у пациентов с СД к физиологической норме как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе [10–12]. Сегодня продолжаются многочисленные исследования, направленные на совершенствование технологий как в отношении оценки показателей гликемии, так и в плане возможностей прогнозирования суточного гликемического профиля пациентов на основании данных глюкометрии. Недавнее большое поперечное исследование, в котором оценивались пациенты с СД 2-го типа, получавшие лечение в системе общественного здравоохранения, показало, что больные, которые сообщили о выполнении самоконтроля глюкозы по крайней мере 1 раз/сут, имели лучший гликемический контроль, чем лица, которые не проводили самоконтроль совсем. В этот анализ вошли пациенты с различной сахароснижающей терапией, часть из

которых получала различные режимы инсулинотерапии. Следует подчеркнуть, что подавляющее число больных характеризовалось плохим гликемическим контролем, несмотря на активную гипогликемизирующую терапию. Однако группа пациентов, осуществлявших самоконтроль, имела HbA1c $9,3 \pm 2,1\%$, и в этом достоверно отличалось от группы без самоконтроля, где аналогичный показатель составил $9,7 \pm 2,3\%$ ($p=0,008$) [12].

Другое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) с участием пациентов с СД 2-го типа (период наблюдения — не менее 12 мес) также продемонстрировало, что самоконтроль глюкозы способствует значимому снижению HbA1c и достижению целевых показателей гликемии [11]. Особое значение измерение гликемии натощак имело для пациентов с СД 2-го типа, получающих базальный инсулин, поскольку позволяло корректировать его дозу на основании полученных данных самоконтроля и осуществлять эффективную титрацию до достижения целевых показателей, приводя к снижению HbA1c [13, 14].

Метаанализ 24 исследований регулярного самоконтроля глюкозы, который охватил 5454 пациента с СД 2-го типа, получающих сахароснижающую терапию без интенсивной инсулинотерапии, подтвердил, что самоконтроль уровня глюкозы в крови был связан с улучшением гликемического контроля по сравнению с контрольной группой уже через 12 нед ($0,31\%$; 95% доверительный интервал (ДИ): $0,57-0,05$), продолжал иметь важное значение и через 24 нед ($0,34\%$; 95% ДИ: $0,52-0,17$), однако утрачивал свой вклад в контроль заболевания через 1 год наблюдения [3]. В последующем исследования по оценке роли самоконтроля разделяли в зависимости от исходного уровня HbA1c. Так, работы, включавшие пациентов с более высоким исходным уровнем HbA1c ($>8\%$), убедительно доказали положительное влияние самоконтроля глюкозы на этот параметр: на фоне его выполнения уже через 12 нед динамика HbA1c составила $0,83\%$ (95% ДИ: $1,55-0,11$), а через 24 нед — $0,48\%$ (95% ДИ: $0,77-0,19$). Исследования, в которых пациенты с СД характеризовались лучшим исходным гликемическим контролем, не продемонстрировали столь существенных различий. Исследователи обращают внимание на необходимость проведения более частых измерений показателей гликемии, а не только гликемии натощак. Количество тестов, проводимых за день, за неделю и т.д., оказывало существенное влияние на ценность самоконтроля гликемии. Рекомендованное количество измерений уровня глюкозы в крови различается у разных авторов: часть из них предлагает проводить не менее двух измерений перед приемом пищи в день [15], в то время как другие рекомендуют оценку глюкозы до и после еды [16]. И если Schnell O. et al. (17) рекомендовали определение

гликемии только в течение двух дней, предшествующих медицинским осмотрам, то Bonomo K. et al. [16] и Chidum E. et al. (18) оценивали глюкозу по трем измерениям, распределенным в течение недели. Напротив, Schwedes U. et al. [19] предложили проводить более интенсивные проверки (6 раз/сут) уровня глюкозы, но только 2 раза/нед. Все эти авторы изучали пациентов с СД 2-го типа, принимавших только пероральные препараты. По результатам многочисленных последующих наблюдений, оптимальным количеством измерений стало принято считать до 7 в день и не менее 2 профилей в неделю.

Исследования с использованием структурированного самоконтроля глюкозы демонстрируют значительно большее улучшение гликемического контроля, чем при неструктурированном самоконтроле [9, 10, 20–24]. Структурированный самоконтроль гликемии у пациентов, не получающих инсулин, с исходным уровнем HbA1c 8,4% улучшает все наблюдаемые показатели гликемической вариабельности, включая среднее значение глюкозы в крови (-1,25 ммоль/л), глюкозы в крови натощак (-0,97 ммоль/л), стандартное отклонение глюкозы крови (-0,44 ммоль/л), коэффициент вариации гликемии (-1,43%), среднее изменение абсолютного уровня глюкозы (-0,97 ммоль/д) и HbA1c (-0,7%) через 12 мес ($p < 0,001$ для всех показателей).

Применение структурированного самоконтроля глюкозы в течение 12 мес у больных СД 2-го типа, не получающих инсулин, улучшило HbA1c на 0,8% больше, по сравнению с контрольной группой [25]. Khamseh M.E. et al. обнаружили, что структурированный самоконтроль глюкозы у участников с HbA1c выше 8,0% значительно улучшил HbA1c, вариабельность глюкозы и уровень глюкозы в крови натощак – на 1,8%, 0,6 и 1,1 ммоль/л соответственно [21]. Polonsky W.Y. et al. ранее отмечали статистически значимые улучшения как гликемического контроля, так и вариабельности гликемии, определенные с помощью MAGe, у участников с СД 2-го типа со структурированным самоконтролем глюкозы, как получавших инсулин, так и не получавших его [24].

Несколько причин улучшения контроля уровня глюкозы в крови и ее вариабельности могут объяснить преимущества, наблюдаемые при структурированном самоконтроле глюкозы. Во-первых, участники понимают, как те или иные их действия влияют на уровень глюкозы в крови, и, следовательно, могут скорректировать свою диету и/или образ жизни. Например, исследование, изучавшее использование непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) у людей с плохо контролируемым СД 2-го типа без инсулина, показало, что использование НМГ было связано со снижением потребления калорий и повышением физической

активности [26]. Во-вторых, определение уровня глюкозы в крови позволяет врачу скорректировать сахароснижающую терапию. Некоторые исследования самоконтроля глюкозы у людей с СД 2-го типа, не применявших инсулин, установили значительные изменения в назначении терапии [20, 22–24], тогда как в других наблюдениях этого не произошло [27, 28]. У людей, проводящих структурированный самоконтроль глюкозы, отмечалось увеличение среднего количества сахароснижающих препаратов, назначенных за период исследования, по сравнению с контрольной группой (47,8 против 27,6%) [25].

Использование самоконтроля глюкозы улучшает показатели гликемической вариабельности, которая в целом отражает количество и степень колебаний уровня глюкозы в крови человека [29]. Метрикой для оценки вариабельности уровня глюкозы может служить время его нахождения в целевом диапазоне.

Вариабельность уровня глюкозы в крови рассматривают как один из важнейших маркеров микро- и макрососудистого риска у больных СД [30]. Кроме того, высокая вариабельность гликемии ассоциирована с риском развития тяжелой гипогликемии. Некоторые исследования продемонстрировали улучшение показателей гликемического контроля и вариабельности с помощью самоконтроля при СД 2-го типа без терапии инсулином, включая средний уровень глюкозы в крови, уровень глюкозы в крови натощак, постпрандиальную глюкозу, среднюю амплитуду гликемического отклонения MAGe [21, 24], которые коррелируют с частотой гипогликемии [31], сердечно-сосудистых осложнений [32, 33] и смертности [34].

Улучшение показателей углеводного обмена наблюдается как среди пациентов с длительным анамнезом СД 2-го типа [35], так и у впервые заболевших [36], независимо от того, использовались ли секретогоги или другие неинсулиновые сахароснижающие препараты. Руководство Международной федерации диабета (IDF) предполагает, что самоконтроль глюкозы следует рассматривать во время постановки диагноза пациентам с СД 2-го типа, не получающим инсулин, в рамках их обучения, чтобы при необходимости обеспечить своевременную коррекцию лечения [37].

Использование мобильного приложения для самоконтроля глюкозы в крови способно помочь стабилизировать колебания гликемии у пациентов с СД 2-го типа. Подход к интерпретации паттернов контроля гликемии включает графическое отображение эпизодов гипер- и гипогликемии и распознавание закономерностей гликемической вариабельности на основе стандартного отклонения и среднего значения глюкозы крови. Исследование по самоконтролю глюкозы у пациентов с СД 2-го типа и использованию приложения для контроля СД позволило сделать следующие выводы: изме-

нение уровня глюкозы в крови у больных в группе пользователей приложения снизилось больше, чем в группе проводивших только самоконтроль ($t=-3,873$; $df=1,81 \times 10^4$; $p < 0,001$); более короткая продолжительность диабета связана с более выраженным снижением глюкозы ($t=2,823$; $df=1,71 \times 10^4$; $p=0,005$); процент снижения изменения уровня глюкозы в крови у более молодых пациентов больше, чем у пожилых ($t=2,652$; $df=1,71 \times 10^4$; $p=0,008$); чем чаще пациенты осуществляют самоконтроль глюкозы, тем больше снижается процентное содержание глюкозы в крови [38].

Важно отметить, что самоконтроль сам по себе не снижает уровень глюкозы в крови. Чтобы быть полезной, соответствующая информация должна быть интегрирована в план лечения. Для достижения целей гликемического контроля требуется обучение больных выполнению самоконтроля глюкозы, интерпретации полученных результатов и правильному составлению режима лечения. В свою очередь, врачи на основе интерпретации данных самоконтроля глюкозы могут назначать необходимые препараты и осуществлять наблюдение в целях своевременной коррекции режима терапии, если таковая потребуется.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ САМОКОНТРОЛЯ ГЛЮКОЗЫ

С целью самоконтроля уровня глюкозы крови рекомендованы глюкометры для индивидуального использования, соответствующие ГОСТ Р ИСО 15197-2015 по аналитической и клинической точности. При уровне глюкозы плазмы $< 5,6$ ммоль/л 95% измерений должны отклоняться от эталонного анализатора не более чем на $\pm 0,8$ ммоль/л, при $\geq 5,6$ ммоль/л – не более чем на $\pm 15\%$. 99% результатов должны быть в пределах зон А и В консенсусной сетки ошибок Паркс [39].

Некоторые характеристики глюкометра, такие как использование менее болезненных прокалывателей [40] и возможность повторного нанесения крови на тест-полоску с недостаточным исходным образцом, также могут оказаться полезными для людей с диабетом [41] и сделать самоконтроль глюкозы менее обременительным для выполнения.

Оптимальное использование глюкометров требует надлежащего анализа и интерпретации данных как самим пациентом с СД, так и лечащим врачом, чтобы гарантировать, что данные используются эффективно и своевременно. В настоящее время существуют глюкометры с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии: они позволяют обозначить, находится ли глюкоза в целевом диапазоне или выходит за его пределы, а также дают советы по возможной коррекции терапии пользователю в режиме реального времени [42]. Глюкометры с функцией беспроводной передачи данных отправляют информацию

об уровне глюкозы крови медицинским специалистам, родственникам или в установленное на смартфон пациента специальное приложение для использования при дистанционном наблюдении; они могут применяться как часть интегрированных платформ здравоохранения, позволяющих врачу своевременно получить данные о глюкозе и провести их статистическую обработку в соответствующих программах, что ускорит их интерпретацию и коррекцию лечения при необходимости [43]. Пациентов с СД следует обучать тому, как верно использовать данные самоконтроля глюкозы, чтобы на их основании корректировать дозы инсулина или дополнительный прием пищи, физическую активность или фармакологическую терапию для достижения конкретных целей.

В соответствии с алгоритмами медицинской помощи пациентам с СД частота самоконтроля глюкозы зависит от получаемого пациентом лечения (табл. 2).

Таблица 2. Частота самоконтроля гликемии в зависимости от получаемой терапии

Группа пациентов	Частота обследования
Сахарный диабет 1-го типа	Не менее 4 раз/сут (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью)
Сахарный диабет 2-го типа в дебюте заболевания	
Сахарный диабет 2-го типа при недостижении целевых уровней гликемического контроля	
Пациенты на интенсифицированной инсулинотерапии	Не менее 1 раза/сут в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз/сут) в неделю; возможно уменьшение частоты при использовании только препаратов с низким риском гипогликемии
Пациенты, получающие пероральные сахароснижающие препараты и/или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и/или базальный инсулин	
Пациенты на готовых смесях инсулина	Не менее 2 раз/сут в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз/сут) в неделю
Пациенты на диетотерапии	Не менее 2 раз/сут в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз/сут) в неделю

Результаты самоконтроля глюкозы, проводимого регулярно по определенной схеме, представленные в удобном для понимания и интерпретации формате (пример в табл. 3), позволяют понять индивидуальные закономерности изменения гликемии под действием различных факторов. Только путем анализа результатов самоконтроля глюкозы возможно скорректировать сахароснижающую терапию, поведение пациента, его диету и дру-

гие аспекты жизни для длительного поддержания оптимальных показателей гликемии.

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР ГЛЮКОМЕТРА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One, Ascensia Diabetes Care) — инновационный глюкометр последнего поколения с поддержкой беспроводной связи, который подключается через Bluetooth к установленному на смартфоне или планшете приложению Контур Диабитис (Contour Diabetes). Это приложение собирает, сохраняет и анализирует измерения уровня глюкозы в крови пациентов. Результаты измерения глюкозы в крови можно анализировать на наличие закономерностей и тенденций, подсказывающих пациентам, как определенные аспекты их повседневной деятельности влияют на показатели гликемии.

Глюкометр Контур Плюс Уан продемонстрировал высокую точность, превышающую критерии точности ISO 15197:2013 в лабораторных и клинических условиях [44]. Для глюкометра этой модели используются тест-полоски Контур Плюс, содержащие фермент флавинадениндинуклеотид — глюкозодегидрогеназу (FAD-GDH), который практически не имеет взаимодействия с лекарственными средствами.

Функция повторного нанесения образца «Второй шанс» позволяет пациенту в течение 60 секунд нанести образец крови на ту же тест-полоску, когда первого образца недостаточно, что дает возможность выполнить измерение и уменьшить расход тест-полосок.

Функция «Умная подсветка» предоставляет мгновенную обратную связь, сигнализируя пациенту, где находится его уровень глюкозы в крови: в пределах (зеленый цвет), выше (желтый) или ниже целевого диапазона (красный цвет). Это существенно упрощает интерпретацию результатов измерений [25]. В приложении Контур Диабитис пользователь может самостоятельно настроить индивидуальные целевые значения гликемии и получать обратную связь с помощью цветовой индикации. При выявлении экстремально низких или высоких значений глюкозы мобильное приложение выводит на экран уведомление об опасности и предлагает рассмотреть варианты его устранения.

В приложение Контур Диабитис можно добавлять информацию о еде, физических нагрузках и лекарственных препаратах, а также примечания или фотографии и анализировать полную картину самоконтроля глюкозы с врачом на приеме. Через приложение пациент может подготовить и отправить детализированный отчет доктору, что важно при дистанционном консультировании. Учетная запись в облаке позволяет осуществлять удаленный контроль результатов измерений: находясь на расстоянии, можно получать данные о гликемии у своих детей или родителей, а это дает возможность без лишних сложностей корректировать терапию или напоминать о необходимости приема пищи и лекарственных средств. Современные глюкометры подходят как для пациентов, имеющих самые простые потребности (например, периодическое определение уровней глюкозы крови) и нуждающихся в самом простом наборе функций, так и для тех, кто готов использовать дополнительные

Таблица 3. Пример профиля самоконтроля уровня глюкозы

7-точечный профиль самоконтроля уровня глюкозы в течение 3 дней							
День недели	Перед завтраком	После завтрака	Перед обедом	После обеда	Перед ужином	После ужина	На ночь
Пн							
Вт	x	x	x	x	x	x	x
Ср	x	x	x	x	x	x	x
Чт	x	x	x	x	x	x	x
Пт							
Сб							
Вс							
Профиль самоконтроля уровня глюкозы в «шахматном порядке»							
День недели	Перед завтраком	После завтрака	Перед обедом	После обеда	Перед ужином	После ужина	
Пн	x	x					
Вт			x	x			
Ср					x	x	
Чт	x	x					
Пт			x	x			
Сб					x	x	
Вс	x	x					

функции прибора и приложения на смартфоне. Для технически более ориентированных пользователей в приложении есть функция «Мои тенденции», которая позволяет определить тренды в изменениях уровня глюкозы в крови и уведомляет о возможных причинах дисгликемии, благодаря чему пациенты лучше понимают свое состояние. Приложение распознает 14 разных тенденций гликемии, помогая пациентам принимать осознанные решения о питании, физических нагрузках и других аспектах образа жизни [25, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самоконтроль глюкозы — неотъемлемая часть не только управления СД, но и высокотехнологичных современных программ, включающих поддержку клинических решений. При совмещении с терапевтическим обучением и наблюдением врача он способен значительно улучшить качество жизни и здоровье людей с диабетом.

Необходимо отметить, что глюкометрия выходит за пределы потребностей пациентов с СД и эндокринологов. На сегодняшний день максимально широкая терапевтическая практика критически нуждается в портативных приборах для домашнего самостоятельного определения показателей гликемии, которым можно доверять. Точность, простота использования и возможности автоматического анализа собранных данных позволяют осуществлять дистанционный контроль и управление хроническим заболеванием, прогнозировать развитие осложнений и планировать посещение врача. Глюкометрия должна быть рекомендована не только людям с СД, но и лицам, имеющим избыточную массу тела или ожирение, возраст старше 45 лет, страдающим артериальной гипертензией или сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как все они находятся в группе риска развития нарушений углеводного обмена.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Goldstein D.E., Little R.R., Lorenz R.A. et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(7): 1761–73. <https://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.7.1761>.
2. Franciosi M., Pellegrini F., De Berardis G. et al. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated diabetic patients: A longitudinal evaluation of its impact on metabolic control. *Diabet Med*. 2005; 22(7): 900–6. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01546.x>.
3. Machry R.V., Rados D.V., Gregorio G.R., Rodrigues T.C. Self-monitoring blood glucose improves glycemic control in type 2 diabetes without intensive treatment: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 142: 173–87. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.037>.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S., Lachin J. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 977–86. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
5. Benedict S.R. A reagent for the detection of reducing sugars. 1908. *J Biol Chem*. 2002; 277(16): e5.
6. Hagedorn H.C., Jensen, B.N. The microdetermination of blood sugar by means of ferricyanide. *Biochem. Z*. 1923; (135): 46.
7. Tonyushkina K., Nichols J.H. Glucose meters: A review of technical challenges to obtaining accurate results *J Diabetes Sci Technol*. 2009; 3(4): 971–80. <https://dx.doi.org/10.1177/193229680900300446>.
8. American Diabetes Association. Diabetes technology: Standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Suppl 1): S71–80. <https://dx.doi.org/10.2337/dc19-S007>.
9. Parkin C.G., Buskirk A., Hinnen D.A., Axel-Schweitzer M. Results that matter: Structured vs. unstructured self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012; 97(1): 6–15. [https://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.03.002.S0168-8227\(12\)00098-8](https://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.03.002.S0168-8227(12)00098-8).
10. Mannucci E., Antenore A., Giorgino F., Scavini M. Effects of structured versus unstructured self-monitoring of blood glucose on glucose control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2018; 12(1): 183–89. <https://dx.doi.org/10.1177/1932296817719290>.
11. Xu Y., Tan D., Lee J. Evaluating the impact of self-monitoring of blood glucose frequencies on glucose control in patients with type 2 diabetes who do not use insulin: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2019; 73(7): e13357. <https://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13357>.
12. Viana L.V., Leitao C.B., Kramer C.K. et al. Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013; 3(9): e003336. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003336>.
13. Rosenstock J., Davies M., Home P.D. et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51(3): 408–16. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0911-x>.
14. Garber A.J. Treat-to-target trials: Uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(3): 193–205. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.12129>.
15. Lu J., Bu R.F., Sun Z.L. et al. Comparable efficacy of self-monitoring of quantitative urine glucose with self-monitoring of blood glucose on glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 93(2): 179–86. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2011.04.012>.
16. Bonomo K., De Salve A., Fiora E. et al. Evaluation of a simple policy for pre- and post-prandial blood glucose self-monitoring in people with type 2 diabetes not on insulin. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87(2): 246–51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.021>.
17. Schnell O., Amann-Zalan I., Jelsovsy Z. et al. Changes in A1C levels are significantly associated with changes in levels of the cardiovascular risk biomarker hs-CRP. Results from the SteP study. *Diabetes Care*. 2013; 36(7): 2084–89. <https://dx.doi.org/10.2337/dc12-1711>.

18. Chidum E., Agbai D., Fidelis O. et al. Self-monitoring of blood glucose improved glycemic control and 10-year coronary heart disease risk profile of type 2 diabetic patients. *Chin Med J [Engl]*. 2011; 124(2): 166–71.
19. Schwedes U., Siebolds M., Mertes G. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002; 25(11): 1928–32. <https://dx.doi.org/10.2337/diacare.25.11.1928>.
20. Bosi E., Scavini M., Ceriello A. et al. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: The Prisma randomized trial. *Diabetes Care*. 2013; 36(12): e218. <https://dx.doi.org/10.2337/dc13-1683>.
21. Khamseh M.E., Ansari M., Malek M. et al. Effects of a structured self-monitoring of blood glucose method on patient self-management behavior and metabolic outcomes in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2011; 5(2): 388–93. <https://dx.doi.org/10.1177/193229681100500228>.
22. Li C.L., Wu Y.C., Kornelius E. et al. Comparison of different models of structured self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2016; 18(3): 171–77. <https://dx.doi.org/10.1089/dia.2015.0082>.
23. Nishimura A., Harashima S.I., Fujita Y. et al. Effects of structured testing versus routine testing of blood glucose in diabetes selfmanagement: A randomized controlled trial. *J Diabet Complicat*. 2017; 31(1): 228–33. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.08.019>.
24. Polonsky W.H., Fisher L., Schikman C.H. et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care*. 2011; 34(2): 262–67. <https://dx.doi.org/10.2337/dc10-1732>.
25. Parsons S.N., Luzio S.D., Harvey J.N. et al. Effect of structured self-monitoring of blood glucose, with and without additional TeleCare support, on overall glycaemic control in non-insulin treated Type 2 diabetes: the SMBG Study, a 12-month randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2019; 36(5): 578–90. <https://dx.doi.org/10.1111/dme.13899>.
26. Yoo H.J., An H.G., Park S.Y. et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 82(1): 73–79. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2008.06.015>.
27. Farmer A.J., Perera R., Ward A. et al. Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. *BMJ*. 2012; 344: e486. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.e486>.
28. O’Kane M.J., Bunting B., Copeland M., Coates V.E.; ESMON study group. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): Randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 336(7654): 1174–77. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39534.571644.BE>.
29. Jung H.S. Clinical implications of glucose variability: Chronic complications of diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015; 30(2): 167–74. <https://dx.doi.org/10.3803/EnM.2015.30.2.167>.
30. Mazze R.S. Making sense of glucose monitoring technologies: From SMBG to CGM. *Diabetes Technol Ther*. 2005; 7(5): 784–87. <https://dx.doi.org/10.1089/dia.2005.7.784>.
31. Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Goode K., Atkin S.L. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50(12): 2553–61. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0820-z>.
32. Gorst C., Kwok C.S., Aslam S. et al. Long-term glycemic variability and risk of adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015; 38(12): 2354–69. <https://dx.doi.org/10.2337/dc15-1188>.
33. Nusca A., Tuccinardi D., Albano M. et al. Glycemic variability in the development of cardiovascular complications in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018; 34(8): e3047. <https://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3047>.
34. Meynaar I.A., Eslami S., Abu-Hanna A. et al. Blood glucose amplitude variability as predictor for mortality in surgical and medical intensive care unit patients: a multicenter cohort study. *J Crit Care*. 2012; 27(2): 119–24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcrr.2011.11.004>.
35. Madeo B., Diazi C., Granata A.R.M. et al. Effect of a standard schema of self-monitoring blood glucose in patients with poorly controlled, non-insulin-treated type 2 diabetes mellitus: A controlled longitudinal study. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2020; 27(S Pt 2): e1–e11. <https://dx.doi.org/10.15586/jptcp.v27iSP2.680>.
36. Sia H.K., Kor C.T., Tu S.T. et al. Self-monitoring of blood glucose in association with glycemic control in newly diagnosed non-insulin-treated diabetes patients: A retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 1176. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-81024-x>.
37. IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care. 2017. URL: <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-63.pdf> [date of access – 01.06.2023].
38. Chang Y.T., Tu Y.Z., Chiou H.Y. et al. Real-world benefits of diabetes management app use and self-monitoring of blood glucose on glycemic control: Retrospective analyses. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2022; 10(6): e31764. <https://dx.doi.org/10.2196/31764>.
39. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М. 2023. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th edition. Moscow. 2023 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14341/DM13042>.
40. Grady M., Lamps G., Shemain A. et al. Clinical evaluation of a new, lower pain, one touch lancing device for people with diabetes: Virtually pain-free testing and improved comfort compared to current lancing systems. *J Diabetes Sci Technol*. 2021; 15(1): 53–59. <https://dx.doi.org/10.1177/1932296819856665>.
41. Harrison B., Brown D. Accuracy of a blood glucose monitoring system that recognizes insufficient sample blood volume and allows application of more blood to the same test strip. *Expert Rev Med Devices*. 2020; 17(1): 75–82. <https://dx.doi.org/10.1080/17434440.2020.1704253>.
42. Katz L.B., Stewart L., Guthrie B., Cameron H. Patient satisfaction with a new, high accuracy blood glucose meter that provides personalized guidance, insight, and encouragement. *J Diabetes Sci Technol*. 2020; 14(2): 318–23. <https://dx.doi.org/10.1177/1932296819867396>.
43. Shaw R.J., Yang Q., Barnes A. et al. Self-monitoring diabetes with multiple mobile health devices. *J Am Med Inform Assoc*. 2020; 27(5): 667–76. <https://dx.doi.org/10.1093/jamia/ocaa007>.

44. Bailey T.S., Wallace J.F., Pardo S. et al. Accuracy and user performance evaluation of a new, wireless-enabled blood glucose monitoring system that links to a smart mobile device. *J Diabetes Sci Technol.* 2017; 11(4): 736–43. <https://dx.doi.org/10.1177/1932296816680829>.
45. Otto E.A., Tannan V. Evaluation of the utility of a glycemic pattern identification system. *J Diabetes Sci Technol.* 2014; 8(4): 830–38. <https://dx.doi.org/10.1177/1932296814532210>.

Поступила/Received: 27.01.2023

Принята в печать/Accepted: 27.06.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Татьяна Юльевна Демидова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: t.y.demidova@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ScopusAuthorID: 7003771623

Виктория Викторовна Титова, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: meteora-vica@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>. eLibrary SPIN: 7864-2910

ABOUT THE AUTHORS:

Tatiana Yu. Demidova, MD, professor, head of the Department of endocrinology 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 Ostrovityanova Str. E-mail: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ScopusAuthorID: 7003771623

Victoria V. Titova, assistant at the Department of endocrinology 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 Ostrovityanova Str. E-mail: meteora-vica@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>. eLibrary SPIN: 7864-2910

©В.Н. Григорьева, В.Н. Нестерова, Е.А. Руина, А.А. Сивограк, Е.В. Аверина, 2023

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ АРТЕРИОПАТИИ С СУБКОРТИКАЛЬНЫМИ ИНФАРКТАМИ И ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ (ЦАДАСИЛ): ОПИСАНИЕ ТРЕХ СЛУЧАЕВ В ОДНОЙ СЕМЬЕ

В.Н. ГРИГОРЬЕВА¹, В.Н. НЕСТЕРОВА², Е.А. РУИНА¹, А.А. СИВОГРАК¹, Е.В. АВЕРИНА¹¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород
²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Аннотация. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) часто вызывает диагностические трудности, чему способствует ее клиническая гетерогенность. Целью работы стало описание трех случаев ЦАДАСИЛ в двух соседних поколениях одной семьи для демонстрации фенотипической вариабельности этой патологии и повышения врачебной настороженности в ее отношении. Гетерогенность клинических проявлений ЦАДАСИЛ в описанных клинических случаях заключалась в более молодом возрасте появления симптомов у двух сыновей пациентки-пробанда; различии типов и тяжести инсультов (легкий лакунарный у матери и тяжелый геморрагический у ее старшего сына), а также раннем возникновении и большей тяжести когнитивных расстройств у младшего сына. Общим для всех трех больных являлось отсутствие мигрени, что не типично для ЦАДАСИЛ в географических регионах Европы. Эта особенность не может быть объяснена типом выявленной в семье миссенс-мутации р.Туг189Сус в 4 экзоне гена NOTCH3, поскольку такая же мутация была описана ранее другими авторами у пациентов ЦАДАСИЛ, страдавших мигренью. Врачебная настороженность в отношении ЦАДАСИЛ у лиц молодого и среднего возраста с ишемическим инсультом и когнитивным снижением должна присутствовать даже в случаях отсутствия у пациентов головной боли.

Ключевые слова: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ), инсульт, фенотипическая вариабельность, мутации гена NOTCH3.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.Н. Григорьева, В.Н. Нестерова, Е.А. Руина, А.А. Сивограк, Е.В. Аверина. Фенотипическая вариабельность церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): описание трех случаев в одной семье. Терапия. 2023; 9(5): 94–103.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.94-103>

PHENOTYPICAL VARIABILITY OF CEREBRAL AUTOSOMAL DOMINANT ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTIONS AND LEUKOENCEPHALOPATHY (CADASIL): DESCRIPTION OF THREE CASES IN ONE FAMILY

GRIGORIEVA V.N.¹, NESTEROVA V.N.², RUINA E.A.¹, SIVOGRAK A.A.¹, AVERINA E.V.¹¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod²N.A. Semashko Regional Clinical Hospital of Nizhny Novgorod

Abstract. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarctions and leukoencephalopathy (CADASIL) often causes diagnostic difficulties, which is facilitated by its clinical heterogeneity. The aim of the study was to describe three clinical cases of CADASIL in two adjacent generations of the same family in order to demonstrate the phenotypic variability of this pathology and increase medical alertness in that direction. Heterogeneity of CADASIL clinical manifestations in described clinical cases was manifested in a younger age of the symptoms' onset in two sons of the female proband-patient; differences in the types and severity of strokes (mild lacunar in the mother and severe hemorrhagic in her eldest son), as well as the early onset and greater severity of cognitive disorder in youngest son. Common for all three patients was the absence of migraine, which is not typical for CADASIL in European geographical regions. This feature cannot be explained by the type of missense mutation p.Tyr189Cys found in the family in exon 4 of the NOTCH3 gene, since the same mutation was previously described by other authors in CADASIL patients with migraine. Medical alertness regarding CADASIL in young and middle-aged people with ischemic stroke and cognitive decline should take place even in cases where patients don't have a headache.

Keywords: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), stroke, phenotypic variability, NOTCH3 gene mutations.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Grigorieva V.N., Nesterova V.N., Ruina E.A., Sivograk A.A., Averina E.V. Phenotypical variability of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarctions and leukoencephalopathy (CADASIL): Description of three cases in one family.

Therapy. 2023; 9(5): 94–103.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.94-103>

ВВЕДЕНИЕ

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ, от англ. CADASIL – Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) – наследственное моногенное заболевание с вовлечением мелких сосудов и ишемическим повреждением головного мозга [1–4]. Заболевание обусловлено мутацией в гене NOTCH3, который расположен на коротком плече 19-й хромосомы и кодирует трансмембранный рецептор NOTCH 3 – белок, участвующий в регуляции ангиогенеза [4]. Внеклеточный домен белка NOTCH3 включает 34 одинаковых фрагмента, подобных фактору роста эпидермиса (англ. epidermal growth factor (EGF)-like repeats, EGFrs). Каждый такой фрагмент содержит 6 аминокислотных остатков цистеина.

К настоящему времени описано уже более 280 патогенных мутаций гена NOTCH3 [4]. Большинство из вызывающих ЦАДАСИЛ мутаций расположены в 2–24 (из них чаще в 2–6) экзонах этого гена, кодирующих 34 повтора EGFrs. Основную часть составляют «цистеин-изменяющие» миссенс-мутации, которые приводят к увеличению или уменьшению числа цистеиновых остатков в EGFrs части белка NOTCH3 [4, 5]. Результатом этого служит изменение конформации данного белка и его дисфункция, запускающая каскад молекулярных изменений в клетке и в итоге способствующая развитию прогрессирующих изменений в стенках артериол и капилляров [4, 6, 7].

Основным патоморфологическим признаком ЦАДАСИЛ выступает изменение мелких сосудов в головном мозге, коже и мышцах с накоплением патологических белковых микроагрегатов (включающих внеклеточный домен рецептора NOTCH3) в области перицитов и базальной мембраны капилляров и дегенерацией гладкомышечных клеток в стенках артериол [4].

До последнего времени ЦАДАСИЛ считался редким наследственным заболеванием с предполагаемой распространенностью 2–5 на 100 000 представителей европеоидной расы [7]. Однако истинная частота ЦАДАСИЛ может быть значительно выше, поскольку проведенные в последние годы крупномасштабные геномные исследования указывают на высокую встречаемость патогенных мутаций NOTCH3 среди населения [4].

Клинические проявления ЦАДАСИЛ включают 4 группы «классических» симптомов: мигрень с аурой и другие головные боли (до 80% случаев); повторные подкорковые (чаще лакунарные) ишемические инсульты с негрубыми двигательными, чувствительными и координаторными нарушениями (60–85%); расстройства настроения/апатия (до 20%); когнитивные нарушения (до 10–20%) [8]. Наряду с этим могут отмечаться судорожные припадки (5–10%), нарушения ходьбы, недержание мочи по центральному типу, псевдобульбарный синдром, а также обратимая энцефалопатия с острым началом, обозначаемая как CADASIL-кома [9]. К «атипичным» проявлениям ЦАДАСИЛ относят гемиплегическую мигрень, рецидивирующий эпилептический статус, геморрагический инсульт, психозы, острый вестибулярный син-

дром, синдром паркинсонизма, спинальные синдромы, рецидивирующую транзиторную глобальную амнезию, невропатии и миопатии [2, 7, 9, 10].

Самым ранним проявлением ЦАДАСИЛ в европейских странах считается мигрень (может возникнуть в возрасте до 20 лет) [6, 11]. Несколько позднее (в среднем в возрасте от 20 до 30 лет) появляются изменения белого вещества по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, а затем (в среднем в 40–59 лет) развиваются инсульты с очаговой симптоматикой и когнитивная (прежде всего регуляторная) дисфункция (средний возраст манифестации – 50–59 лет) [12]. К «атипичным» фенотипам относят вариант с легкой выраженностью церебральной микроангиопатии и отсроченной клинической манифестацией; так, описаны пациенты с ЦАДАСИЛ, у которых первый инсульт развился в возрасте старше 80 лет [4, 13, 14].

Наиболее характерными МРТ признаками ЦАДАСИЛ служат множественные лакунарные инсульты и постинсультные кисты, симметричная гиперинтенсивность перивентрикулярного белого вещества головного мозга на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) с частым вовлечением передних отделов височных долей и наружной капсулы [15]. Нередко отмечаются очаги ишемии в области мозолистого тела (не характерные для микроангиопатий иной этиологии) и единичные микрокровоизлияния [15, 16].

Диагностику ЦАДАСИЛ затрудняет фенотипическая гетерогенность этой патологии, проявляющаяся в большом разнообразии клинической симптоматики и нейровизуализационных изменений [3, 4]. Разнообразию проявлений ЦАДАСИЛ способствуют этническая принадлежность и различия в характере мутации в гене NOTCH3 [4].

Установлено, что у пациентов из стран Восточной Азии (таких как Корея, Япония и Китай) по сравнению с пациентами из стран Европы симптомы ЦАДАСИЛ возникают в более позднем возрасте, чаще отмечаются транзиторная ишемическая атака (ТИА), ишемический инсульт, внутримозговые кровоизлияния и когнитивные нарушения, но реже встречаются мигрень и психические расстройства [4, 5, 17, 18]. Вовлечение в патологический процесс переднего полюса височной доли при ЦАДАСИЛ чаще наблюдается у пациентов в Европе, чем в странах Азии [18].

Клинические особенности ЦАДАСИЛ могут определяться и характером мутации [4]. Так, Nakamura T. et al. (2005) отметили связь мутации S180C в гене NOTCH3 с развитием зрительных галлюцинаций и феноменом антиципации, проявившимся в виде более раннего возраста развития инсульта в каждом последующем поколении японской семьи с ЦАДАСИЛ [19]. Тип мутации может влиять и на степень вовлечения в патологический

процесс височной доли [20]. Установлено также, что инсульт при ЦАДАСИЛ развивается раньше (в среднем на 12 лет), а объем поражения белого вещества, по данным МРТ, больше при мутациях в одном из первых шести кодирующих EGFrs экзонов гена NOTCH3, чем при мутациях, изменяющих другие экзоны EGFrs [4, 21]. На основании такого рода данных была предложена гипотеза «эффекта положения мутации NOTCH3» [4, 21]. С другой стороны, ряд исследований свидетельствует об отсутствии связи между типом мутации в гене NOTCH3 и клинической симптоматикой ЦАДАСИЛ [6, 22].

Тяжесть клинических проявлений ЦАДАСИЛ находится также под влиянием негенетических факторов, связанных с воздействиями внешней среды и образом жизни. Такие классические факторы сердечно-сосудистого риска, как курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и гиперлипидемия у пациентов с ЦАДАСИЛ, приближают сроки развития первого инсульта и ускоряют прогрессирование когнитивных расстройств [2, 7, 23].

Целью нашей работы стало описание трех случаев ЦАДАСИЛ в двух соседних поколениях одной семьи для демонстрации фенотипической вариабельности данной патологии и повышения врачебной настороженности в ее отношении.

Ниже приводится описание трех членов семьи с ЦАДАСИЛ. У каждого пациента было получено подписанное информированное согласие на проведение обследования и публикацию его результатов без указания имени. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Известно, что мать пробанда (пациентки Н.) перенесла три эпизода нарушения мозгового кровообращения, которые стали причиной ее инвалидизации в 53 года и смерти в возрасте 56 лет. Указания на повторные инсульты в анамнезе и признаки аутосомно-доминантного типа наследования в родословной (рис. 1) позволяют считать вероятным наличие ЦАДАСИЛ у матери пациентки Н. Однако сведений о ее медицинском обследовании нами не было получено, и далее мы приводим лишь данные о пробанде и ее сыновьях, т.е. тех трех больных членах семьи, которые находились под нашим наблюдением.

Пациентка Н., 49 лет (1974 г.р.), пробанд. Родилась на Курильских островах; имеет среднее специальное образование.

Пациентка Н. впервые обратилась к неврологу 12 лет назад (в 2011 г.) с жалобами на общую слабость, головокружение, неустойчивость при ходь-

бе, легкую слабость и онемение в левых конечностях. Наличие головных болей на тот момент и в предшествующие годы отрицала. МРТ головного мозга выявила множественные очаги в белом веществе лобных, теменных, височных долей, перивентрикулярном и субкортикальном белом веществе. Лечилась у невролога с диагнозом «рассеянный склероз». Периодически отмечала ухудшение состояния в виде нарастания шаткости походки.

По данным ежегодно повторявшейся МРТ головного мозга за период с 2011 по 2016, отмечалось появление новых очагов (по своим признакам соответствовавшим демиелинизации) в лобных, теменных, затылочных долях обоих полушарий, мозолистом теле, мозжечке. В 2016 г. впервые были описаны изменения в белом веществе передних отделов височных долей и лакунарные кисты в субкортикальных отделах больших полушарий, однако пациентка продолжала наблюдаться у неврологов с диагнозом «рассеянный склероз». Ухудшение произошло летом 2022 г., когда на фоне психического стресса почувствовала слабость в правой стопе. Самостоятельно выполнила МРТ головного мозга, по данным которой на фоне ранее имевшихся изменений был выявлен лакунарный очаг острой ишемии в левой лобной доле. Была госпитализирована в региональный сосудистый центр.

Оценка по Шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS) при поступлении составляла 2 балла. Неврологический дефицит был представлен легким монопарезом в правой ноге, который полностью регрессировал через 10 дней. В этот период был впервые заподозрен ЦАДАСИЛ. В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» методом прямого автоматического секвенирования пациентке был проведен частичный анализ гена NOTCH3 (синдром ЦАДАСИЛ, аутосомно-доминантный тип наследования, NM_000435.3). Исследованы 2, 3, 4, 5, 6 экзоны данного гена и прилежащие интронные

области. В экзоне 4 обнаружен вариант с.566A>G (р.Tyr189Cys) в гетерозиготном состоянии, описанный в международной базе мутаций человека HGMD как патогенный (CM042442).

Пациентка осмотрена нами повторно в марте 2023 г. На момент осмотра она была трудоспособна, активных жалоб не предъявляла, наличие головных болей отрицала.

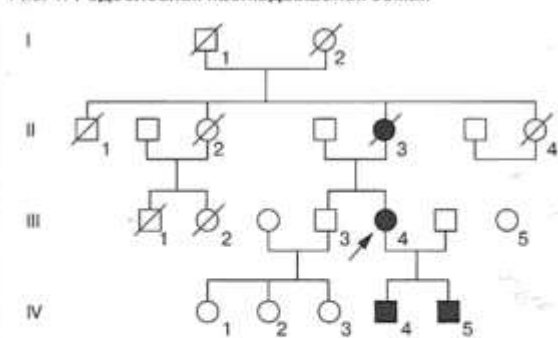
В неврологическом статусе определялся легкий центральный левосторонний прозопарез, оживление сухожильных рефлексов, двусторонний симптом Бабинского, легкая интенция при выполнении координаторных проб, легкая дисбазия. Оценка функций по Монреальской шкале когнитивных функций (MoCa) составила 21 балл, что указывало на умеренные когнитивные расстройства (деменция отсутствовала, поскольку у больной сохранялась независимость от посторонней помощи в повседневной жизни).

Характер ошибок при выполнении заданий MoCA свидетельствовал о преобладании нейродинамических нарушений и нарушений регуляторных функций в виде ухудшения произвольной регуляции деятельности, трудностей инициации выполнения заданий и переключения внимания с одного задания на другое, снижения беглости речи, общей замедленности и истощаемости психических процессов, нарушения активного воспроизведения материала из памяти при эффективности семантического опосредования и сохранности узнавания. Отмечалась сохранность зрительно-пространственных функций, номинативной функции речи, счета. Оценка по субъективной шкале оценки астении (MFI-20) указывала на наличие астенического синдрома. Показатель шкалы депрессии Бека соответствовал умеренной выраженности синдрома депрессии (табл.).

Таким образом, *клиническими особенностями заболевания* у Н. являлись: манифестация заболевания с легких, периодически нарастающих и затем регрессировавших координаторных и двигательных нарушений; отсутствие цефалгического синдрома на всех этапах болезни; развитие лакунарного инсульта с легким и быстро регрессировавшим неврологическим дефицитом через 11 лет после начала заболевания; медленное нарастание когнитивных нарушений, не достигших степени деменции к 49-летнему возрасту. Нейровизуализационные изменения головного мозга (рис. 2а, 2б) имели сходство с таковыми при рассеянном склерозе (за исключением изменений в передних отделах височных долей), что во многом способствовало ошибочной диагностике последнего вплоть до момента развития у пациентки инсульта.

Пациент К., 25 лет (1998 г.р.), старший сын пациентки Н. Родился от первой беременности, в срок. Рос и развивался соответственно возрасту.

Рис. 1. Родословная наблюдавшейся семьи



Примечание: II-3 – мать пробанда; III-4 – пробанд; пациентка Н.; IV-4 – пациент К.; IV-5 – пациент А.

Таблица. Характеристика обследованных членов семьи с церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ)

Признак	Пациент		
	Н., ж., 48 лет	К., м., 25 лет	А., м., 21 год
Возраст возникновения первого симптома, годы	36	24	21
Симптомы в дебюте заболевания	Головокружение, шаткость, онемение левых конечностей	Слабость и онемение правых конечностей, потеря сознания	Эпизоды зрительных галлюцинаций
Мигрень	Нет	Нет	Нет
Инсульт: а) тип б) возраст возникновения первого инсульта	Лакунарные, повторные 37 лет (предположительно)	Геморрагический 24 года	Нет
Клиника инсульта	Легкий монопарез в правой стопе	Правосторонний выраженный гемипарез (в руке – плегия), моторная афазия	Нет
Шкала инсульта национального института здоровья (NIHSS), баллы: а) при поступлении б) при выписке	2 0	18 10	–
Гиперхолестеринемия	Нет	Нет	Нет
Монреальская шкала когнитивных функций (MoCa), баллы	21	28	21
Шкала депрессии Бека, баллы	26	11	8
Субъективная шкала астении (MFI-20), баллы	71	60	50
Неврологический дефицит на момент осмотра в марте 2023 г.	Диспраксия ходьбы; легкий левосторонний прозопарез; рефлексы орального автоматизма	Грубый спастический правосторонний гемипарез (в руке – плегия), прозопарез справа	Нет
Магнитно-резонансная томография головного мозга, области гиперинтенсивности белого вещества на T2-ВИ и в режиме FLAIR:			
а) перивентрикулярные области	+++	++	+
б) субкортикальные области	++	+	+
в) передние отделы височных долей	++	++	++

Закончил 9 классов средней школы, дальнейшего образования не получил. Успеваемость во время обучения была средней. В детском возрасте проблем со здоровьем не имел, неврологами не наблюдался. После школы окончил курсы по вождению и стал работать водителем-дальнобойщиком. Заболел остро год назад (01.04.2022), когда приехал из рейса продолжительностью 2 сут, в течение которых, со слов больного, «практически не спал». Остро развились слабость в правой руке и ноге, нарушение речи и потеря сознания. Был госпитализирован в региональный сосудистый центр. Компьютерная томография (КТ) головного мозга выявила геморрагический инсульт с формированием внутримозговой гематомы в области базальных ядер слева, прорывом крови в желудочковую систему и дислокацией срединных структур головного мозга. Сосудистых мальформаций по данным КТ-ангиографии обнаружено не было.

В неврологическом статусе при поступлении отмечались правосторонняя гемиплегия и эфферентная моторная афазия, центральный прозо-

парез. Оценка выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS составила 18 баллов. В остром периоде инсульта отмечался регресс неврологического дефицита, количество баллов по NIHSS при выписке равнялось 10 баллам.

До инсульта К. на головные боли не жаловался. После перенесенного инсульта у пациента стали возникать двусторонние головные боли давящего и сжимающего характера в лобной, височной и теменной областях, имевшие слабую интенсивность (3 балла по визуально-аналоговой шкале), возникавшие 1–2 раза в неделю и продолжавшиеся до 4–5 ч. Анальгетики не принимал.

Пациент был осмотрен в марте 2023 г. В неврологическом статусе отмечался легкий центральный прозопарез справа, правосторонний выраженный спастический гемипарез (в руке – плегия с формированием сгибательной контрактуры в суставах кисти, в ноге – снижение силы до 3–4 баллов в проксимальных и до 2 баллов в дистальных отделах, правосторонняя гемигипестезия). Когнитивные функции соответствовали уровню образования;

оценка по МоСА с поправкой на образовательный уровень составила 27 баллов, т.е. находилась в пределах нормальных значений. Результаты применения опросника MFI-20 и шкалы депрессии Бека указывали на признаки легкой депрессии и наличие астенического синдрома, соответственно (см. табл.).

На МРТ головного мозга (29.05.2022) определялись кистозно-глиозные изменения в области базальных ядер слева, а также множественные сливные гиперинтенсивные очаги в белом веществе лобных, теменных, полюсах височных долей (см. рис. 2в, 2е). Таким образом, у пациента К. син-

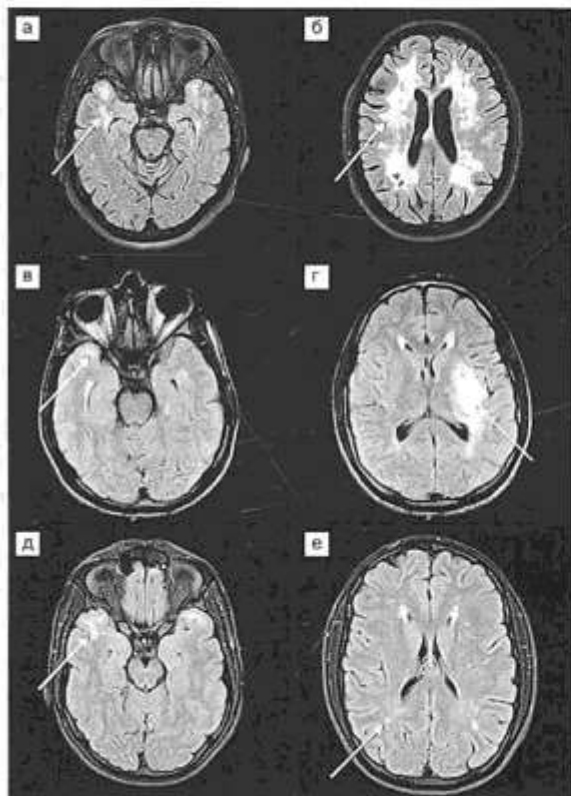
дром ЦАДАСИЛ дебютировал геморрагическим инсультом с грубым неврологическим дефицитом. Обращало на себя внимание отсутствие головной боли до манифестации инсульта, а также отсутствие когнитивных нарушений на фоне выраженных нейровизуализационных изменений головного мозга.

Пациент А., 21 год (2002 г.р.), младший сын пациентки Н. Родился в срок от второй беременности. Получил среднее специальное образование, работает парикмахером. Курит до 20 сигарет в день. На момент обследования считал себя здоровым, активных жалоб не предъявлял. Однако при расспросе сообщил о том, что за прошедший год у него дважды на фоне очень сильного утомления отмечались эпизоды зрительных галлюцинаций. Во время этих эпизодов пациент замечал большое «черное пятно», которое открывало дверь в комнату, приближалось к нему и вставало рядом. В эти минуты он отмечал общую слабость (вплоть до обездвиженности) и тревогу, хотя осознавал, что видимое им «пятно» в реальности не существует. Описанные нарушения сохранялись в течение 8–10 мин, после чего проходили бесследно.

Пациент осмотрен нами в марте 2023 г. В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики не определялось. Оценка по шкале МоСа составила 22 балла, что свидетельствовало о наличии умеренных когнитивных нарушений (поскольку ограничений жизнедеятельности не было, говорить о деменции было неправомерно). Характер допускавшихся ошибок при выполнении заданий МоСА свидетельствовал о преимущественной регуляторной дисфункции, что проявлялось в ухудшении программирования и саморегуляции произвольной деятельности, трудностях вхождения в задания, поддержания и переключения внимания, снижении беглости речи, умеренном снижении возможностей обобщения и критики при сохранности зрительно-пространственных функций, номинативной функции речи и счета.

Применение соответствующих шкал указало на наличие астенического синдрома при отсутствии признаков депрессии (см. табл.). Учитывая отягощенный наследственный анамнез, пациенту было предложено провести МРТ головного мозга. На МРТ (10.03.2023) в белом веществе лобных, теменных и передних отделах височных долей юстакортикально, субкортикально и перивентрикулярно были обнаружены множественные гиперинтенсивные сигналы на T2-ВИ и FLAIR размерами 0,2–1,8 см (рис. 2д, 2е). Поскольку имелись указания на эпизоды галлюцинаций, был также проведен шестичасовой мониторинг электроэнцефалограммы (ЭЭГ-мониторинг), который эпилептиформной активности не выявил.

Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентов Н., К. и А.



Примечание: а) пациентка Н., FLAIR, аксиальная проекция, срез на уровне ножек мозга. Имеются множественные очаги гиперинтенсивного сигнала в полюсах височных долей (стрелка); б) пациентка Н., FLAIR, аксиальная проекция, срез на уровне боковых желудочков. Имеются множественные перивентрикулярные очаги гиперинтенсивного сигнала местами сливного характера, расширение боковых желудочков (стрелка); в) пациент К., FLAIR, аксиальная проекция, срез на уровне ножек мозга. Имеются множественные очаги гиперинтенсивного сигнала в полюсах височных долей (стрелка); г) Пациент К., FLAIR, аксиальная проекция, срез на уровне боковых желудочков. Зона гиперинтенсивного сигнала в левой гемисфере головного мозга, соответствующая области внутримозгового кровоизлияния (стрелка); д) пациент А., FLAIR, аксиальная проекция, срез на уровне ножек мозга. Множественные очаги гиперинтенсивного сигнала в полюсах височных долей (стрелка); е) пациент А., FLAIR, аксиальная проекция, срез на уровне боковых желудочков. Множественные очаги гиперинтенсивного сигнала в белом веществе головного мозга (стрелка).

Таким образом, у пациента А. имелись умеренные когнитивные нарушения преимущественно дисрегуляторного типа, возникшие на фоне выраженных симметричных изменений белого вещества, вовлекавших в том числе передние отделы височных долей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ истории болезни и результатов обследования трех пациентов из двух соседних поколений описанной семьи выявил как сходство, так и индивидуальные различия проявлений ЦАДАСИЛ.

Общей особенностью клинической симптоматики у всех трех пациентов стало отсутствие мигрени, характерной для ЦАДАСИЛ. У двух пациентов не было только мигрени, но и других типов головной боли, а у пациента К., старшего сына пробанда, цефалгия появилась только после развития геморрагического инсульта. По характеру она соответствовала частой эпизодической головной боли напряжения, хотя с учетом перенесенного инсульта не могла быть квалифицирована как первичная головная боль.

Головная боль считается самым частым начальным симптомом ЦАДАСИЛ: в странах Европы у 22–77% больных с этой патологией отмечается мигрень (как правило, мигрень с аурой), при этом описаны и случаи головной боли напряжения [4, 8, 12, 17, 24, 25]. В ряде случаев головная боль возникает лишь после развития острого нарушения мозгового кровообращения, как это произошло у пациента К. [17, 24].

У пациентов из стран Восточной Азии мигрень в клинике ЦАДАСИЛ встречается значительно реже [17]. В связи с этим представляет интерес тот факт, что мать пациентки Н. и она сама родились на Дальнем Востоке, т.е. в азиатской части России, хотя точных сведений о национальной принадлежности предшествовавших поколений этой семьи нам получить не удалось.

Отсутствие головной боли при ЦАДАСИЛ у наблюдавшихся пациентов нельзя объяснить характером обнаруженной мутации в 4-м экзоне гена NOTCH3 (p.Tyr189Cys), поскольку миссенс-мутация, приведшая к аминокислотной замене тирозина на цистеин в положении 189 в полипептидной цепи EGFrs белка рецептора NOTCH3, была ранее описана у трех больных с ЦАДАСИЛ, страдавших мигренью [26]. Этот факт согласуется с мнением ряда авторов об отсутствии связи между типом патогенной мутации в гене NOTCH3 и наличием головной боли [22].

Другая общая особенность всех описанных пациентов – наличие характерных для ЦАДАСИЛ изменений на МРТ головного мозга в виде симметричных зон гиперинтенсивного на T2-ВИ сигнала в перивентрикулярном белом веществе и передних отделах височных долей.

Фенотипическая вариабельность ЦАДАСИЛ в описанной семье проявилась, во-первых, в различиях типа и возрасте возникновения инсультов. У пациентки Н. с 36-летнего возраста отмечались легкие повторные ишемические лакунарные инсульты (это следует из анамнеза и результатов повторных МРТ головного мозга, хотя формально инсульт был документирован лишь в ее 48 лет). У ее старшего сына развился тяжелый геморрагический инсульт, и произошло это в 24 года, т.е. в более молодом возрасте. Геморрагический инсульт в клинике ЦАДАСИЛ описан, хотя и относится к атипичным проявлениям [27]. Так, Palazzo P. et al. в 2021 г., проанализировав собственные наблюдения и публикации 1997–2019 гг., обнаружили 52 описания случаев развития нетравматического внутримозгового кровоизлияния у больных с ЦАДАСИЛ, при этом внутримозговая гематома в 65% случаев локализовалась в глубинных структурах головного мозга [10]. Развитию внутримозгового кровоизлияния при ЦАДАСИЛ способствуют артериальная гипертензия и прием антитромботических препаратов [10, 27]. У 21-летнего больного А. клинически явных инсультов не было, но указания на наличие у него в анамнезе двух эпизодов сложных зрительных галлюцинаций могут с известной долей вероятности быть расценены как атипичные признаки острых нарушений мозгового кровообращения, поскольку такого рода галлюцинации описаны у больных с инсультом [28].

Фенотипическая вариабельность ЦАДАСИЛ заключалась также в существенном различии тяжести когнитивных нарушений у членов семьи.

Когнитивные расстройства у пробанда в возрасте 48 лет имели умеренную выраженность, проявляясь преимущественно в виде регуляторной дисфункции, а у ее старшего 25-летнего сына познавательные функции были еще сохранены. Такое соотношение между возрастными периодами и степенью когнитивного снижения считается для ЦАДАСИЛ типичным [4]. Однако у пациента А., младшего сына пробанда, уже в 20 лет выявлялись умеренные, преимущественно дисрегуляторные когнитивные нарушения, по степени выраженности соответствовавшие тем изменениям, которые у его матери были обнаружены в возрасте 48 лет.

Раннему когнитивному снижению у младшего сына пробанда могло способствовать курение, негативное влияние которого при ЦАДАСИЛ известно [2, 23]. В то же время нельзя полностью исключить и феномене антиципации, ранее описанный при этом заболевании [19].

Фенотипическая вариабельность затрудняет своевременную диагностику ЦАДАСИЛ, как это произошло с пробандом. Ошибочный диагноз рассеянного склероза у больных с ЦАДАСИЛ отнюдь не редкость [29, 30]. Этому способствует сходство нейровизуализационных изменений в голов-

ном мозге при ЦАДАСИЛ и рассеянном склерозе [16, 29].

Наряду с рассеянным склерозом дифференциальный диагноз ЦАДАСИЛ проводится с церебральной гипертонической микроангиопатией, другими наследственными формами церебральной болезни мелких сосудов (CARASIL, CARASAL и др.), церебральными васкулитами, нейроинфекциями, митохондриальной патологией (MELAS), метаболическими лейкоэнцефалопатиями, рассеянным склерозом [8].

Предложен ряд скрининговых шкал для оценки вероятности наличия у больного ЦАДАСИЛ путем анализа клинической симптоматики и данных нейровизуализации [7]. Активно изучаются серологические биомаркеры ЦАДАСИЛ [4]. Однако надежная диагностика этого заболевания в настоящее время требует проведения молекулярно-генетического исследования либо биопсии кожи. Подтверждает диагноз мутация в 2–24-м экзонах гена NOTCH3, изменяющая число цистеиновых остатков в одном из 34 повторов EGFrs белка NOTCH3. Биопсию кожи рекомендуется выполнять в случаях, когда молекулярно-генетическое исследование указывает на мутацию неопределенного значения. Диагноз ЦАДАСИЛ верифицируется при обнаружении в биоптате характерных гранулярных осмиофильных включений по данным электронной микроскопии и/или соответствующих изменений при иммуногистохимическом окрашивании внеклеточного домена NOTCH3 [3].

Лечение больных ЦАДАСИЛ включает воздействие на контролируемые факторы сердечно-сосудистого риска, прежде всего нормализацию артериального давления, а также отказ от курения, что и было строго рекомендовано младшему сыну пациентки Н.

Перенесшим инсульт пациентам (в нашем случае пациентке Н. и ее старшему сыну) назначают дезагреганты. В связи со склонностью к формированию церебральных микрокровоизлияний у больных ЦАДАСИЛ дезагреганты до момента развития ишемического инсульта не используются [3]. Статины для первичной и вторичной профилактики инсульта при ЦАДАСИЛ назначают лишь в случаях гиперхолестеринемии [3]. Пациентке Н. и ее сыну они не были рекомендованы, поскольку нарушения липидного обмена у них выявлялись.

Ограничением нашей работы стало то, что молекулярно-генетическое тестирование было проведено лишь пробанду, поскольку сыновья на данный период времени отказались от этого исследования. Диагноз ЦАДАСИЛ сыновьям пробанда был установлен с учетом характерной для этого заболевания клинической картины и признаков его аутосомно-доминантного типа наследования. В будущем планируется продолжить наблюдение за описанными пациентами с возможным выполнением генетического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая фенотипическая вариабельность ЦАДАСИЛ свойственна даже больным из соседних поколений одной семьи. Гетерогенность клинических проявлений ЦАДАСИЛ создает предпосылки для запоздалой диагностики этой патологии. Врачебная настороженность в отношении ЦАДАСИЛ у лиц молодого и среднего возраста с ишемическим инсультом и когнитивным снижением должна присутствовать во всех случаях, в том числе и при отсутствии у пациентов головной боли.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савчук Е.А., Голубинская Е.П., Щербинина Т.Н. с соавт. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Российский неврологический журнал. 2021; 26(5): 30–38. [Savchuk E.A., Golubinskaya E.P., Shcherbinina T.N. et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarctions and leukoencephalopathy. *Rossiyskiy nevrologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Neurology*. 2021; 26(5): 30–38 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-5-30-38>, EDN: CLZCLM.
2. Di Donato I., Bianchi S., De Stefano N. et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Med*. 2017; 15(1): 41. <https://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0778-8>.
3. Mancuso M., Arnold M., Bersano A. et al. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2020; 27(6): 909–27. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.14183>.
4. Yamamoto Y., Liao Y.-C., Lee Y.-C. et al. Update on the epidemiology, pathogenesis, and biomarkers of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Clin Neurol*. 2023; 19(1): 12–27. <https://dx.doi.org/10.3988/jcn.2023.19.1.12>.
5. Paraskevas G.P., Stefanou M.I., Constantinides V.C. et al. CADASIL in Greece: Mutational spectrum and clinical characteristics based on a systematic review and pooled analysis of published cases. *Eur J Neurol*. 2022; 29(3): 810–19. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.15180>.
6. Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю., Калашникова Л.А. с соавт. Клинический и молекулярно-генетический анализ церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) в российских семьях. Неврологический журнал. 2013; 18(4): 8–16. [Illarioshkin S.N., Abramychева N.Yu., Kalashnikova L.A. et al. Clinical and molecular genetic analysis of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in Russian families. *Nevrologicheskiy zhurnal = Journal of Neurology*. 2013; 18(4): 8–16 [In Russ.]]. EDN RURDOH.

7. Mizuno T., Mizuta I., Watanabe-Hosomi A. et al. Clinical and genetic aspects of CADASIL. *Front Aging Neurosci.* 2020; 12: 91. <https://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2020.00091>.
8. Ameer M.A., Bhutta B.S., Asghar N. et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) presenting as migraine. *Cureus.* 2021; 13(5): e15355. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.15355>.
9. Drazyk A.M., Tan R.Y.Y., Tay J. et al. Encephalopathy in a large cohort of british cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy patients. *Stroke.* 2019; 50(2): 283–90. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023661>.
10. Palazzo P., Le Guyader G., Neau J.P. Intracerebral hemorrhage in CADASIL. *Rev Neurol (Paris).* 2021; 177(4): 422–30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2020.10.009>.
11. Tabuas-Pereira M., Varela R., Beato-Coelho J. et al. Headache intensity is associated with increased white matter lesion burden in CADASIL patients. *J Clin Neurosci.* 2020; 73: 179–82. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2019.11.025>.
12. Lu J., Liu W., Zhao H. Headache in cerebrovascular diseases. *Stroke Vasc Neurol.* 2020; 5(2): 205–10. <https://dx.doi.org/10.1136/svn-2020-000333>.
13. Hack R.J., Rutten J.W., Person T.N. et al. Cysteine-altering NOTCH3 variants are a risk factor for stroke in the elderly population. *Stroke.* 2020; 51(12): 3562–69. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030343>.
14. Rutten J.W., Hack R.J., Duering M. et al. Broad phenotype of cysteine-altering NOTCH3 variants in UK Biobank: CADASIL to nonpenetrance. *Neurology.* 2020; 95(13): e1835–43. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000010525>.
15. Черebilло К.К., Назаров В.Д., Лапин С.В. с соавт. Визуализационные характеристики церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) у пациентов из Российской Федерации. *Российский неврологический журнал.* 2023; 28(1): 13–24. [Cherebillo C.C., Nazarov V.D., Lapin S.V. et al. Magnetic-resonance imaging semiology of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in subjects from Russian Federation. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Neurology.* 2023; 28(1): 13–24 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-1-13-24>. EDN: WNLUIN.
16. Данченко И.Ю., Кулеш А.А., Дробаха В.Е. с соавт. Синдром CADASIL: дифференциальная диагностика с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119(10–2): 128–136. [Danchenko I.Yu., Kulesh A.A., Drobakha V.E. et al. CADASIL syndrome: Differential diagnosis with multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019; 119(10–2): 128–136 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro201911910128>. EDN: XRLSFO.
17. Choi J.C., Song S.K., Lee J.S. et al. Headache among CADASIL patients with R544C mutation: Prevalence, characteristics, and associations. *Cephalalgia* 2014; 34(1): 22–28. <https://dx.doi.org/10.1177/0333102413497598>.
18. Ni W., Zhang Y., Zhang L. et al. Genetic spectrum of NOTCH3 and clinical phenotype of CADASIL patients in different populations. *CNS Neurosci Ther.* 2022; 28(11): 1779–89. <https://dx.doi.org/10.1111/cns.13917>.
19. Nakamura T., Watanabe H., Hirayama M. et al. CADASIL with NOTCH3 S180C presenting anticipation of onset age and hallucinations. *Neurol Sci.* 2005; 238(1–2): 87–91. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2005.07.001>.
20. Ueda A., Ueda M., Nagatoshi A. et al. Genotypic and phenotypic spectrum of CADASIL in Japan: the experience at a referral center in Kumamoto University from 1997 to 2014. *J Neurol.* 2015; 262(8): 1828–36. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-015-7782-8>.
21. Mukai M., Mizuta I., Watanabe-Hosomi A. et al. Genotype-phenotype correlations and effect of mutation location in Japanese CADASIL patients. *J Hum Genet.* 2020; 65(8): 637–46. <https://dx.doi.org/10.1038/s10038-020-0751-9>.
22. Wang Y.F., Liao Y.C., Tzeng Y.S. et al. Mutation screening and association analysis of NOTCH3 p.R544C in patients with migraine with or without aura. *Cephalalgia.* 2022; 42(9): 888–98. <https://dx.doi.org/10.1177/03331024221080891>.
23. Chabriat H., Herve D., Duering M. et al. Predictors of clinical worsening in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: prospective cohort study. *Stroke.* 2016; 47(1): 4–11. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010696>.
24. Tan R.Y., Markus H.S. CADASIL: Migraine, encephalopathy, stroke and their inter-relationships. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0157613. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0157613>.
25. Goldstein E.D., Gopal N., Badi M.K. et al. CGRP, migraine, and brain MRI in CADASIL: A pilot study. *Neurologist.* 2022. <https://dx.doi.org/10.1097/NRL.0000000000000478>. Online ahead of print.
26. Dorszewska J., Kowalska M., Grzegorski T. et al. Clinical presentation of Y189C mutation of the NOTCH3 gene in the Polish family with CADASIL. *Folia Neuropathol.* 2020; 58(1): 83–92. <https://dx.doi.org/10.5114/fn.2020.94009>.
27. Hu L., Liu G., Fan Y. R558C NOTCH3 mutation in a CADASIL patient with intracerebral hemorrhage: A case report with literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022; 31(7): 106541. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106541>.
28. Morenas-Rodriguez E., Camps-Renom P., Perez-Cordon A. et al. Visual hallucinations in patients with acute stroke: a prospective exploratory study. *Eur J Neurol.* 2017; 24(5): 734–40. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.13278>.
29. Шейко Г.Е., Белова А.Н., Григорьева В.Н. с соавт. Диагностика и терапия церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) с позиций современных рекомендаций. *Российский неврологический журнал.* 2022; 27(3): 20–27. [Sheiko G.E., Belova A.N., Grigoryeva V.N. et al. Diagnosis and therapy of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) from the standpoint of modern recommendations *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Neurology.* 2022; 27(3): 20–27 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-3-20-27>. EDN: QMYCOJ.
30. Mazoyer J., Louapre C., Shor N. et al. Headache and multifocal white matter lesions: Radiologically isolated syndrome or CADASIL? *Revue Neurologique.* 2020; 176(10): 880–81. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2020.03.012>.

Поступила/Received: 12.01.2023

Принята в печать/Accepted: 12.06.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Вера Наумовна Григорьева, д.м.н., профессор зав. кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: vrgri@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>

Валентина Николаевна Нестерова, к.м.н., зам. главного врача по Региональному сосудистому центру, зав. отделением для больных с ОНМК ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко». Адрес: 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190. E-mail: nesterova-78@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-7971>;

Екатерина Андреевна Руина, к.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: ekaterina_ruina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4595-2614>

Анна Андреевна Сивограк, ординатор кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: sivograk.anna@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2975-6440>

Екатерина Владимировна Аверина, ординатор кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: kovlyagina_96@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9644-4031>

ABOUT THE AUTHORS:

Vera N. Grigorieva, MD, professor, head of the Department of neurology, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina i Pozharskogo Sq. E-mail: vrgridyandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>

Valentina N. Nesterova, PhD in Medical Sciences, deputy chief physician for the regional vascular center, head of the Department for ACVA patients, N.A. Semashko Regional Clinical Hospital of Nizhny Novgorod. Address: 603126, Nizhny Novgorod, 190 Rodionova Str. E-mail: nesterova-78@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-7971>;

Ekaterina A. Ruina, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of neurology, psychiatry and narcology of the Faculty of additional professional education, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina i Pozharskogo Sq. E-mail: ekaterina_ruina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4595-2614>

Anna A. Sivograk, resident physician of the Department of neurology, psychiatry and narcology of the Faculty of additional professional education, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina i Pozharskogo Sq. E-mail: sivograk.anna@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2975-6440>

Ekaterina V. Averina, resident physician of the Department of neurology, psychiatry and narcology of the Faculty of additional professional education, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 603005, Nizhny Novgorod, 10/1 Minina i Pozharskogo Sq. E-mail: kovlyagina_96@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9644-4031>

©И.З. Гайдукова, Е.А. Трофимов, А.А. Насруллаева, К.П. Морозова, 2023

ВЫБОР МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ МУЖЧИНЫ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ АСЕПТИЧЕСКИМИ НЕКРОЗАМИ ГОЛОВОК ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

И.З. ГАЙДУКОВА^{1,2}, Е.А. ТРОФИМОВ¹, А.А. НАСРУЛЛАЕВА¹, К.П. МОРОЗОВА²¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», г. Санкт-Петербург

Аннотация. Асептический некроз кости (остеонекроз) является актуальной проблемой для врачей-травматологов, ортопедов, ревматологов. Хирургические методы лечения этого заболевания достаточно хорошо разработаны и широко используются в реальной клинической практике. Вместе с тем внедрение МРТ позволяет выявлять асептические некрозы на ранних стадиях, когда оперативное лечение еще не показано и пациента может наблюдать и лечить терапевт. Консервативное лечение остеонекроза позволяет стабилизировать процесс с исходом его в остеоартрит, который в последующем нуждается в наблюдении терапевта и ревматолога. В представленном клиническом случае показана возможность достижения клинической стабилизации остеонекроза головки плечевой кости с гистологически подтвержденным восстановлением кости в зоне повреждения и последующим формированием вторичного остеоартрита на фоне коррекции факторов риска, адекватного двигательного режима, применения терипаратида, SYSADOA и внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты у мужчины 44 лет.

Ключевые слова: асептический некроз, остеоартрит, остеонекроз, терипаратид, SYSADOA, препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: И.З. Гайдукова, Е.А. Трофимов, А.А. Насруллаева, К.П. Морозова. Выбор методов лечения мужчины с множественными асептическими некрозами головок трубчатых костей. Терапия. 2023; 9(5): 104–112.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.104-112>

CHOICE OF TREATMENT METHODS FOR A MALE PATIENT WITH MULTIPLE ASEPTIC NECROSIS OF THE HEADS OF TUBULAR BONES

GAYDUKOVA I.Z.^{1,2}, TROFIMOV E.A.¹, NASRULLAEVA A.A.¹, MOROZOVA K.P.²¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg²Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint Petersburg

Abstract. Aseptic bone necrosis (osteonecrosis) is an actual problem for traumatologists, orthopedists, and rheumatologists. Surgical methods for the treatment of this disease are well developed and widely used in real clinical practice. At the same time, MRI implementation makes it possible to detect aseptic necrosis at an early stage, when surgical treatment is not yet indicated, and the patient can be observed and treated by a therapist. Conservative treatment of osteonecrosis allows to stabilize the process with its outcome in osteoarthritis, which subsequently needs to be monitored by therapist and rheumatologist. The presented clinical case shows the possibility of achieving clinical stabilization of osteonecrosis of the humeral head with histologically confirmed bone restoration in damage area and subsequent formation of secondary osteoarthritis in connection with risk factors correction, an adequate motor regimen performing, use of teriparatide, SYSADOA, and intra-articular injections of hyaluronic acid in a 44-year-old male patient.

Key words: aseptic necrosis, osteoarthritis, osteonecrosis, teriparatide, SYSADOA, hyaluronic acid preparations for intraarticular injection.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Gaydukova I.Z., Trofimov E.A., Nasrullaeva A.A., Morozova K.P. Choice of treatment methods for a male patient with multiple aseptic necrosis of the heads of tubular bones.

Therapy. 2023; 9(5): 104–112.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.104-112>

ВВЕДЕНИЕ

Асептический некроз кости, или остеонекроз, — многофакторное дегенеративно-дистрофическое поражение костной ткани, возникающее в ответ на нарушение кровоснабжения, вызывающее гибель костного мозга и трабекулярной кости и впоследствии приводящее к повреждению и хрящевой ткани с развитием артроза и/или артрита прилежащего сустава [1]. Заболевание наиболее часто встречается у мужчин (8:1) молодого и среднего возрастов и составляет 1,5–2% всей ортопедической патологии [2].

Остеонекроз может быть первичным, или идиопатическим (в 5% случаев), когда нет видимой, конкретной его причины. В свою очередь, вторичный остеонекроз развивается в результате действия многих причинных факторов, таких как прием системных глюкокортикоидов и употребление алкоголя (в 90% случаев), а также травмы, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системные васкулиты), лучевая и химиотерапия, коагулопатии (нарушения свертывания, связанные с дефицитом протеинов С и S, антитромбина III, антифосфолипидный синдром), эндокринные нарушения (гиперпаратиреоз, подагра), болезни накопления (болезнь Гоше), заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенный колит, панкреатит), серповидноклеточная анемия, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), протекающая с тяжелой дыхательной недостаточностью и др. [1, 3–5].

К настоящему времени хорошо разработаны подходы к хирургическому лечению асептических некрозов, которое наиболее эффективно и применимо в случаях далеко зашедших рентгенологических стадий остеонекроза. Вместе с тем в современных условиях широкое внедрение магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет выявлять асептические некрозы на ранних стадиях, когда оперативное лечение еще не показано и пациента может наблюдать и лечить терапевт. Однако консервативные методы терапии асептических некрозов пока имеют малую доказательную базу. В то же время, исходя из данных научной литературы, можно утверждать, что существуют предпосылки к тому, чтобы рассматривать методы медикаментозного комплексного лечения как

наиболее эффективные на ранних стадиях болезни. В частности, наиболее перспективным в этом плане может быть использование немедикаментозных мер с ограничением нагрузки в сочетании с назначением антикоагулянтов, липидснижающих средств (при наличии дислипидемии), терипаратида, SYSADOA и гиалуроновой кислоты.

В представленной статье приводится клинический случай комплексного лечения множественного асептического некроза у мужчины 44 лет.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Данные анамнеза: пациент М., 1975 г.р., в возрасте 10 лет после падения во второго этажа перенес компрессионный перелом грудных позвонков с прогрессирующими радикулопатиями.

В возрасте 40 лет, в 2015 г., при обследовании по поводу болей в спине механического характера у пациента был выявлен распространенный остеопороз с дегенеративно-дистрофическим заболеванием позвоночника (Z-критерий = -3,8 SD). В том же 2015 г. с учетом неэффективности медикаментозного лечения радикулопатии ему была выполнена фиксация позвоночника на уровне L4 металлоконструкцией, без клинического эффекта, с проведением локальных блокад на уровне поясничного отдела, также без клинического анальгезирующего эффекта.

Данные остеоденситометрии через 6 мес после операции (2015): поясничный отдел позвоночника — остеопороз: L5 — Z-критерий = -3,5 SD; металлоконструкции на уровне L4; L1 — Z-критерий = -3,0 SD; Th11 — Z-критерий = -4,7 SD (все перечисленные изменения соответствуют остеопорозу). Проксимальный отдел левого бедра — Z-критерий = -0,4 SD (минеральная плотность костной ткани в норме). Правое предплечье — Z-критерий = -1,6 SD (изменение соответствует остеопении).

Данные биохимического анализа крови: витамин D₃ — 68,5 ЕД (норма); хромогранин А — 12,4 мкг/л (норма); остеокальцин — 12,0 нг/мл (норма).

В 2016 г. у пациента были отмечены ограничение движений и боли в области тазобедренных суставов, при обследовании выявлены асептический некроз головок бедренных костей в стадии коллапса и остеоартрит III стадии по Келлгрэн—Лоуренс

(рис. 1). Было проведено тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов с обеих сторон без осложнений в послеоперационном периоде с хорошим клиническим эффектом (болевой синдром разрешился полностью, подвижность восстановилась в полном объеме).

В возрасте 42 лет (2017) у пациента появились интенсивные боли в плечевых суставах смешанного воспалительного и механического характера. При повторной рентгеноденситометрии была выявлена остеопения с риском перелома в L2 (Z-критерий=-2,1 SD) и L3 (Z-критерий=-2,0 SD).

При МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника были установлены наличие состояния после транспедикулярной фиксации (ТПФ) по поводу пластики межпозвонкового диска L5-S1, дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника: остеохондроз и спондилоартроз L1-S1; экструзия межпозвонкового диска L4-L5, протрузия межпозвонкового диска L5-S1.

При МРТ крестцово-подвздошных сочленений (КПС) были обнаружены признаки артроза КПС, при этом убедительных МР-данных в пользу свежих патологических изменений КПС получено не было.

С учетом отсутствия носительства HLA-B27 человеческого комплекса гистосовместимости предпо-

ложение о наличии у пациента аксиального спондилита было отвергнуто. По результатам позиционно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) всего тела признаков ФДГ-позитивного злокачественного образования в пределах разрешающей способности метода (4 мм) установлено не было.

Верифицирован остеонекроз головок плечевых костей. Пациента беспокоили интенсивные (9 и 7 баллов по числовой рейтинговой шкале) боли и ограничение подвижности плечевых суставов. На МРТ плечевых суставов было выявлено наличие очагов остеонекроза плечевых костей, окруженных зоной отека костного мозга размером 2,0×1,4 см слева и 1,7×0,9 см справа (рис. 2).

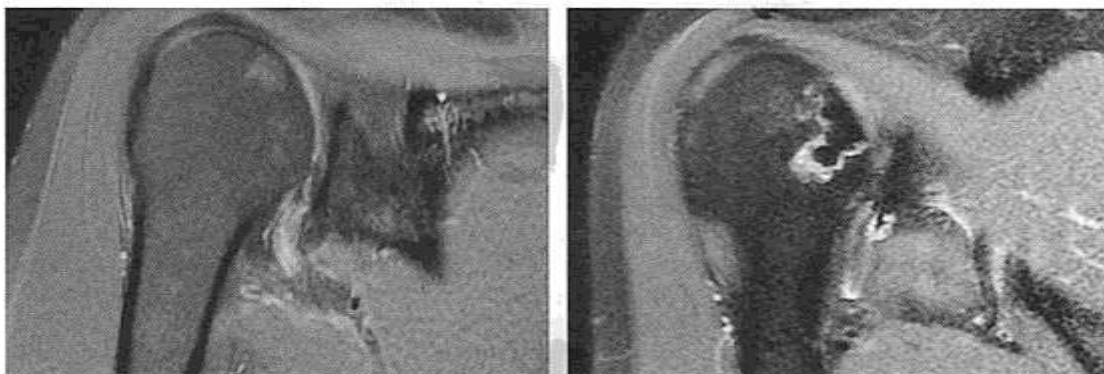
При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) была обнаружена гиподенсная зона 1,5×1,2×1,1 см с четкими склерозированными контурами и обширной зоной остеосклероза справа и 2,1×1,3×0,8 см с незначительно выраженным остеосклеротическим ободком слева (рис. 3).

Из факторов риска асептических некрозов у пациента были выявлены злоупотребление алкоголем (более 26 единиц алкоголя в неделю), курение, дислипидемия и гипергомоцистеинемия. Были предложены методы коррекции указанных факторов риска, которые были выполнены больным лишь частично. Рекомендован покой плече-

Рис. 1. Асептический некроз головок бедренных костей в стадии коллапса, остеоартрит III стадии у пациента М.



Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма пациента М. с признаками остеонекроза головок плечевых костей, признаками отека кости



вых суставов с элементами лечебной гимнастики без осевых нагрузок. Из лекарственных средств были назначены эноксапарин 4 ЕД/сут, эторикоксиб 90 мг/сут, розувастатин 10 мг/сут, топические НПВП, проведено однократное введение раствора золендроновой кислоты в дозе 5 мг, начат прием фолиевой кислоты 1 мг/сут. С учетом гипертонической болезни пациенту также были рекомендованы периноприл 5 мг/сут и амлодипин 5 мг/сут.

В 2018 г. *при повторной МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника* какой-либо динамики со стороны визуализирующей картины выявлено не было. *По данным повторной МРТ плечевых суставов* отмечалось увеличение зоны некрозов до размеров 2,2×1,6 см слева и 1,9×1,3 см справа, усиление перифокального отека. *При электронейромиографическом исследовании* были установлены признаки умеренных супрасегментарных нарушений контроля мышц голени с двух сторон, поражения периферических нервов верхних и нижних конечностей, мотонейронов и корешков спинного мозга на уровне поясничного и шейного утолщения. Первично-мышечного поражения обнаружено не было, данных в пользу полинейропатии верхних и нижних конечностей, миопатии, миелопатии на уровне поясничного утолщения и миотонии не имелось.

К жалобам на боли в плечевых суставах у пациента добавились высокоинтенсивные ежедневные головные боли по типу мигрени без ауры с улучшением после дневного сна. Отмечалась также холодовая мигрень в виде головных болей, начинающихся с области фронтальных синусов в холодную погоду.

В ходе дополнительного обследования, направленного на исключение вторичного генеза множественных асептических некрозов, признаков миеломной болезни, криоглобулинемии, антифосфолипидного синдрома у пациента найдено не было.

Для подробного обследования 15.10.2018 пациент был госпитализирован в стационар отделения

гематологии и трансплантации костного мозга Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова. На основании цитологического исследования костного мозга, иммунофенотипирования на хронические миело- и лимфопролиферативные заболевания данных в пользу гематологических патологий получено не было. Изменения в агрегации тромбоцитов, показателях тромбодинамики и данных коагулограммы при обследовании не наблюдались. Отмечалось незначительное ускорение скорости формирования сгустка и увеличение его размеров при тромбодинамике без значимого отклонения от нормы.

С учетом наличия гомоцистеинемии пациентом был продолжен прием фолиевой кислоты, эноксапарин заменен на ацетилсалициловую кислоту с магния гидроксидом внутрь (75 мг/сут). При обследовании были исключены антифосфолипидный синдром, а также группа васкулитов (антитела к кардиолипинам, волчаночный антикоагулянт, β_2 -гликопротеид многократно отрицательные). При контроле липидограммы сохранялось ранее выявленное незначительное повышение уровней общего холестерина (5,6 ммоль/л) и ЛПНП (3,6 ммоль/л) при нормальном уровне ЛПВП и ЛПОНП. Повторная попытка назначения статинов (последовательно розувастатин и аторвастатин) была прервана из-за выраженных головных болей и когнитивной дисфункции у пациента на фоне приема препаратов.

При выполнении МРТ в сосудистом режиме были выявлены признаки врожденных сосудистых мальформаций в виде гипоплазии А1 сегмента правой передней мозговой артерии, задней правосторонней трифуркации мозговых артерий.

С учетом проводившегося ранее лечения мигрени (с отсутствием эффективности от анальгетиков, НПВП, amitриптилина, суматриптана), пациенту были добавлены к терапии циннаризин, биспролол, элетриптан, а также повторно даны рекомендации по исключению провоцирующих приступы мигрени факторов (алкоголь, нервно-психическое перенапряжение).

Пациент продолжил прием ацетилсалициловой кислоты с магния гидроксидом 75 мг/сут, эторикоксиба 90 мг/сут, фолиевой кислоты 1 мг/сут. В связи с отсутствием значимой положительной динамики от лечения в состав терапии был добавлен терипаратид 20 мкг/сут подкожно. Лечение этим препаратом продолжалось 4 мес, по его итогам у пациента купировался болевой синдром, исчезли зона отека костного мозга и вторичный синовит плечевых суставов по данным МРТ, сохранились склероз в области головок плечевых костей и нормальная форма этих головок, восстановилась подвижность плечевых суставов в

Рис. 3. Признаки асептического некроза головок плечевых костей на компьютерной томограмме пациента М.



полном объеме (рис. 4). Боли в суставах в покое и при обычных движениях отсутствовали и отмечались пациентом лишь при максимальном отведении плеча назад (плавание). С этого момента к лечению был добавлен прием комбинированного препарата, содержащего глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат (1500 и 1200 мг/сут соответственно).

В январе 2019 г. пациент был консультирован в клинике Германии, где, несмотря на отсутствие клинической симптоматики (сохранялся только минимальный болевой синдром механического характера интенсивностью в 2 балла в левом плечевом суставе в момент плавания) и сохранную форму головки плеча, ему была выполнена частичная секторальная резекция некротизированной головки левой плечевой кости. В ходе резекции макроскопически были выявлены следы перенесенного асептического некроза при сохранной форме головки и минимальных повреждениях хряща. **Данные макроскопии:** резецированный фрагмент части головки плечевой кости с двумя гладко спиленными ступенчатыми ампутированными краями $4,7 \times 1,8 \times 3,0$ см. Хрящевая головка

не повреждена, хрящевая головка толщиной 0,1–0,2 мм. На поверхности $2,0 \times 1,7$ см наблюдается неоднородное бледно-желтое окрашивание губчатой ткани. На пластинчатых порезах признаки злокачественных очаговых образований отсутствуют (рис. 5).

Данные микроскопии ($4 \times$ гематоксилин-эозин, $1 \times$ Шифф-йодная кислота, $1 \times$ окрашивание по Ван Гизону): резецированный фрагмент части головки плечевой кости размером 2,0 см с субхондральным некрозом кости и костномозговой полости в сопровождении резорбтивного воспаления с обильной инфильтрацией плазматическими клетками. **В зоне некроза отмечается восстановление костной ткани. Прилегающий к зоне остеонекроза суставной хрящ имеет признаки общего нарушения текстуры.**

Операция осложнилась адгезивным капсулитом с постоянным болевым синдромом, требующим применения наркотических анальгетиков, что привело к повторной оперативной коррекции (май 2020 г.). После нее наблюдались стойкое ограничение подвижности плечевого сустава во всех плоскостях (исходно 8°), постоянные механические боли в суставах. Лечение правого плечевого сустава было продолжено консервативными методами: пациент соблюдал двигательные режимы, постоянно принимал комбинированный препарат глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата, в полость сустава ему вводилась 1% ги-

Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма левого плечевого сустава пациента М. в динамике (перед оперативным вмешательством)



Рис. 5. Макроскопический вид резецированной плечевой кости со следами перенесенного остеонекроза и восстановлением костной ткани в области некроза (стрелка) у пациента М.



луоновая кислота с периодичностью 1 раз в год. На фоне такой терапии в течение 2 последующих лет наблюдения объем движений в правом суставе у пациента остался сохраненным в полном объеме, боли в суставе, возникавшие после нарушения двигательных рекомендаций (физической перегрузки) 1–2 раза/мес, купировались приемом этиорикоксиба 90 мг или нимесулида 100 мг. Введение раствора гиалуроновой кислоты в оперированный левый плечевой сустав в сочетании с комплексными медикаментозными и немедикаментозными мерами привело к увеличению объема движений в суставе с 8 до 34°. Болевой синдром на фоне лечения пациент расценивал в 2–3 балла.

ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенном наблюдении у пациента мужского пола работоспособного возраста развились асептические некрозы головок бедренных и плечевых костей на фоне таких факторов риска, как употребление алкоголя, курение и гипергомоцистеинемия. Сопутствующее состояние – остеопороз. По данным литературных источников, наиболее часто асептическому некрозу подвержены головки бедренной и плечевой кости, что наблюдалось и в нашем случае. Ежегодно во всем мире остеонекроз тазобедренных, коленных, плечевых суставов и суставов других локализаций регистрируют примерно у 20 тыс. человек. При этом у одного больного могут поражаться как один, так и несколько суставов. Например, симптоматический остеонекроз головки бедра более чем в 10% случаев сопровождается вовлечением коленного и плечевого суставов, а у 3% больных встречается поражение суставов более 3 анатомических областей. В дополнение к прямым цитотоксическим факторам критическое снижение перфузии субхондрального костного пространства в конечном итоге приводит к ишемии костного мозга и костному некрозу. МРТ способна визуализировать реактивную пограничную зону некроза на ранней, уже необратимой и часто бессимптомной стадии. Позже в процессе развития остеонекроз прогрессирует с образованием змеевидных склеротических линий, охватывающих область некротизированной кости [1, 4].

Патогенез остеонекроза в представленном примере также совпадает с представленными в литературе данными: при приеме глюкокортикостероидов или алкоголя, а также влияния других факторов развития остеонекроза происходит жировое перерождение костного мозга с последующей гипертрофией жировых клеток, которые вызывают отек и повышение давления в костном мозге. Это, в свою очередь, приводит к снижению скорости пульсовой волны в сосудах, питающих головку кости, с последующим развитием вну-

трисосудистой гиперкоагуляции. Если компенсаторные механизмы (ангиогенез и фибринолиз) работают в должной степени, то возникает преходящая ишемия, и остеонекроз носит характер преходящего инфаркта костного мозга. Однако если ангиогенез и фибринолиз недостаточны, то ишемия продолжается, нарастает некроз костного мозга, остециты погибают, и остеонекроз приобретает необратимый характер, что ведет к переломам и коллапсу костной ткани, а в дальнейшем и к развитию дегенеративного остеоартрита [3, 4].

Условно выделяют 4 категории остеонекроза.

1. Ишемический остеонекроз (синонимы – аваскулярный или асептический), развивающийся в ответ на локальное нарушение циркуляции при тромбозе основного сосуда или его ветвей, питающих кость.

2. Остеонекроз при хронических артритах, локальном и системном остеопорозе, когда патологические изменения связаны с остеоитом или отеком субхондральных отделов кости. Наблюдающиеся при этом нарушения дифференцировки стромальных клеток и замещение костного мозга жировой тканью (как исход реактивного воспаления) неминуемо вызывают отек (сдавление) сосудов микроциркуляторного русла. Аналогичные изменения наблюдаются и в случае микропереломов костных трабекул при субхондральном остеопорозе.

3. Остеонекроз челюсти как нежелательная реакция терапии костных метастазов бисфосфонатами у онкологических больных.

4. Спорадический остеонекроз (болезнь Легга–Кальве–Пертеса, болезнь Хасса и др.) [1].

Стадии остеонекроза

1. Доклиническая – нет болевого синдрома, случайная находка на МРТ.

2. Дорентгенологическая – на рентгенограмме нет видимых изменений, однако при проведении МРТ наблюдается снижение сигнала в режиме T1, т.е. отек костного мозга.

3. Рентгенологическая – на рентгенограмме визуализируется остеосклероз.

4. Преколлапс – депрессия головки менее 2 мм.

5. Постколлапс – депрессия головки более 2 мм.

6. Артритическая – локальный остеоартрит в зоне случившегося остеонекроза [3, 4].

Диагностика остеонекроза: рентгенография способна выявить перелом кости и сопутствующий остеоартрит сустава, однако остеонекроз визуализируется уже на поздней стадии. Поэтому рекомендуется проводить МРТ костей, позволяющую обнаружить остеонекроз на ранней (дорентгенологической) стадии заболевания [4, 6].

Тактика ведения пациентов с остеонекрозом и остеоартритом: исходя из патогенеза можно заключить, что до развития необратимого остеонекроза могут быть эффективны комплексные терапевтические методы лечения. При случившихся

переломах и коллапсе костной ткани, а также при развитии остеоартрита остеонекроз терапевтическому лечению не поддается; в этом случае необходимо применять ортопедически-травматологические методы лечения.

Итак, на ранней стадии остеонекроза необходимо разгрузка прилежащего сустава в острый период на срок не менее 3 мес, контроль массы тела, лечебная гимнастика. Фармакологические методы лечения включают:

- обезболивающие средства (НПВП);
- остеотропные препараты (препараты, содержащие кальция карбонат/остеогенон и колекальциферол/альфакальцидол);
- антирезорбтивные средства (бисфосфонаты или деносуидаб), при этом в связи с отсутствием в аннотации к бисфосфонатам рекомендаций по использованию именно при остеонекрозе они могут применяться только как терапия *off label*;
- анаболические препараты (терипаратид как терапия *off label*);
- сосудистые средства (дипиридамол или илопрост), при этом назначение илопроста ограничено из-за возможности его использования исключительно в условиях стационара;
- гиполипидемическую, дезагрегантную терапию;
- антикоагулянты (эноксапарин);
- базисное лечение остеоартрита – симптом-модифицирующие препараты замедленного действия (SYSADOA);
- внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты или обогащенной тромбоцитами плазмы [2–4, 6].

Терипаратид (Форстео) – рекомбинантный паратиреоидный гормон человека. Это единственный зарегистрированный в России анаболический препарат для терапии остеопороза, повышающий плотность и прочность костной ткани. Терипаратид стимулирует формирование костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты, предотвращая их апоптоз, а также опосредованно увеличивает кишечную абсорбцию и канальцевую реабсорбцию кальция и экскрецию фосфатов почками. Таким образом, на фоне терапии терипаратидом увеличивается минеральная плотности костной ткани (МПК) и, как следствие, снижаются скорость прогрессирования коллапса и риск развития переломов независимо от возраста, исходных показателей костного метаболизма или величины МПК [7–12].

Важно, что в представленном нами случае использовалась совершенно различная тактика лечения остеонекроза разной локализации. Так, для коррекции остеонекроза головок бедренных костей было выбрано единственно верное решение – тотальное эндопротезирование суставов. Выбор этого метода был связан с поздним обращением пациента, обусловившим выявление остеонекроза уже на позд-

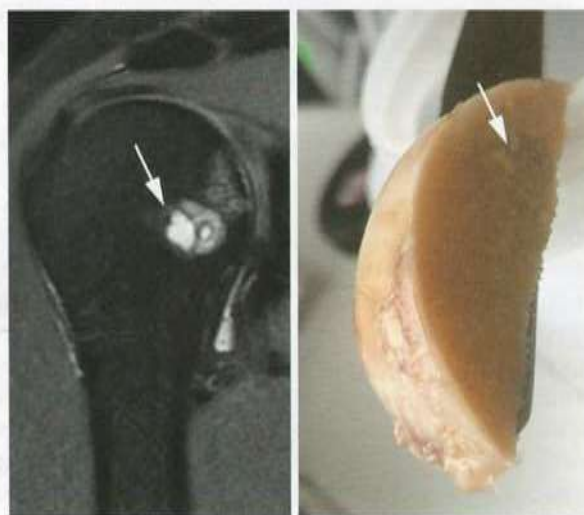
ней рентгенологической стадии с коллапсом головок бедра, когда какие-либо консервативные меры бесполезны. В то же время применение консервативного лечения остеонекроза головок плечевых костей с учетом обнаружения их на стадии преколлапса представляется крайне перспективным для терапевтического звена: об этом может свидетельствовать достигнутый положительный результат в виде разрешения болевого синдрома и восстановления подвижности суставов, подкрепленный фактом восстановления костной ткани в области остеонекроза по данным гистологического исследования.

Решение же оперировать у рассмотренного пациента левый плечевой сустав в условиях наличия минимальной выраженной клиники остеоартрита, являющегося стадией развития любого ОН, следует считать ошибочным. Это подтверждают и данные сопоставления изменений на МРТ с изменениями макропрепарата (рис. 6).

Консервативная тактика ведения неоперированного правого сустава доказала, что после разрешения острой фазы остеонекроза при условии сохранения целостности головки плеча усилия врачей должны быть направлены не на оперативное лечение, а на лечение остеоартроза как исхода остеонекроза. В связи с этим перспективным может быть применение SYSADOA с базисной противовоспалительной активностью в сочетании с внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты [14, 15].

Особое внимание следует обратить на то, что исходом любой из форм остеонекроза становится формирование остеоартрита суставов, который требует пожизненного наблюдения и лечения пациента. В нашем случае в качестве мер медикаментозного лечения остеоартрита плечевых суставов (справа – постишемический, слева – постоперационный с элементами адгезивного капсулита) было выбрано именно долгосрочное применение

Рис. 6. Сопоставление зон поражения на МРТ и в макропрепарате у пациента М.



SYSADOA в сочетании с внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты. Использование внутрисуставных инъекций было оправдано имеющимся опытом ее применения и доказанной клинической эффективностью как в случае остеоартрита коленных и плечевых суставов, так и при лечении пациентов после оперативного вмешательства на суставах. Показано, что своевременное введение гиалуроновой кислоты значительно уменьшает болевой синдром и уменьшает скорость структурного прогрессирования остеоартрита, что и было продемонстрировано и в представленном наблюдении [16–18].

Следует добавить, что планомерное консервативное лечение остеоартрита левого плечевого сустава позволило в определенной степени компенсировать последствия такого операционного осложнения, как адгезивный плексит, что проявилось уменьшением болевого синдрома в суставе до умеренного и постепенным увеличением объема движений в суставе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Тактика лечения остеонекроза определяется стадией, на которой он выявлен. Поздние стадии остеонекроза головок костей требуют опера-

тивного лечения. Асептический некроз кости, выявленный на ранней стадии, должен лечиться консервативно с применением мер по коррекции двигательного режима, НПВП, антикоагулянтов, бисфосфонатов и/или терипаратида. Указанное лечение согласуется решением врачебной комиссии.

2. Исходом ишемической стадии остеонекроза становится остеоартрит, лечение которого проводится согласно национальным рекомендациям с применением немедикаментозных мер, SYSADOA, НПВП, локальной и внутрисуставной терапии.

3. Внутрисуставное введение раствора гиалуроновой кислоты положительно влияет на клинические и структурные изменения суставов с постишемическим или постоперационным остеоартритом, а также на объем движения в пораженных суставах.

4. Коррекции факторов риска развития ишемического поражения костей должна проводиться на всех стадиях лечения заболевания, в том числе в случаях оперативного лечения по типу тотального эндопротезирования с целью профилактики вовлечения в патологический процесс ранее не пораженных костей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ильиных Е.В., Барскова В.Г., Лидов П.И., Насонов Е.Л. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез. Современная ревматология. 2013; 7(1): 17–24. [Ilyinykh E.V., Barskova V.G., Lidov P.I., Nasonov E.L. Osteonecrosis. Part 1. Risk factor and pathogenesis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013; 7(1): 17–24 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2362>. EDN: RBKAFI.
2. Лобашов В.В., Зайнутдинов А.В., Ахтямов И.Ф. Консервативное лечение асептического некроза головки бедренной кости у взрослых [обзор литературы]. Гений ортопедии. 2020; 26(4): 585–592. [Lobashov V.V., Zaynutdinov A.V., Akhtyamov I.F. Conservative treatment of aseptic necrosis of the femoral head in adults (literature review). *Geniy ortopedii = Orthopedic genius*. 2020; 26(4): 585–592 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-4-585-592>. EDN: DU00TU.
3. Hines J.T., Jo W.L., Cui Q. et al. Osteonecrosis of the femoral head: An updated review of ARCO on pathogenesis, staging and treatment. *J Korean Med Sci*. 2021; 36(24): e177. <https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e177>.
4. Petek D., Hannouche D., Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: Pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Rev*. 2019; 4(3): 85–97. <https://dx.doi.org/10.1302/2058-5241.4.180036>.
5. Торгашин А.Н., Родионова С.С., Шумский А.А. с соавт. Лечение асептического некроза головки бедренной кости. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(6): 637–645. [Torgashin A.N., Rodionova S.S., Shumsky A.A. et al. Treatment of aseptic necrosis of the femoral head. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2020; 58(6): 637–645 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2020-637-645>. EDN: EWKHOY.
6. Boontanapibul K., Steere J.T., Amanatullah D.F. et al. Diagnosis of osteonecrosis of the femoral head: too little, too late, and independent of etiology. *J Arthroplasty*. 2020; 35(9): 2342–49. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2020.04.092>.
7. Arai R., Takahashi D., Inoue M. et al. Efficacy of teriparatide in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: A retrospective comparative study with alendronate. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017; 18(1): 24. <https://dx.doi.org/10.1186/s12891-016-1379-y>.
8. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Мачехина Л.В. с соавт. Применение терипаратида в лечении тяжелого остеопороза в гериатрической практике: описание клинического случая. Ожирение и метаболизм. 2019; 16(4): 80–89. [Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Machehina L.V. et al. The use of teriparatide in the treatment of severe osteoporosis in geriatric practice: A case report. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and metabolism*. 2019; 16(4): 80–89 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14341/omet10052>. EDN: ZSYMNS.
9. Jiang Y., Zhao J.J., Mittak B.H. et al. Recombinant human parathyroid hormone [1–34] (teriparatide) improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res*. 2003; 18(11): 1932–41. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.11.1932>.
10. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению препарата Форстео. РУ: П N015927/01. Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=84979df5-d408-4d11-a38f-4f39d86a0c3d [дата обращения – 01.01.2022]. [State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Instructions for medical use of the drug Forsteo. Registration certificate: П N015927/01. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=84979df5-d408-4d11-a38f-4f39d86a0c3d [date of access – 01.01.2022] (In Russ.)].
11. Arai R., Takahashi D., Inoue M. et al. Efficacy of teriparatide in the treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: A retrospective comparative study with alendronate. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017; 18(1): 24. <https://dx.doi.org/10.1186/s12891-016-1379-y>.

12. Galluccio F., Matucci-Cerinic M. Efficacy of short-term teriparatide for hip osteonecrosis. *J Rheumatol.* 2016; 43(11): 2084–85. <https://dx.doi.org/10.3899/jrheum.160190>.
13. Dong Y., Li Y., Huang C. et al. Systemic application of teriparatide for steroid induced osteonecrosis in a rat model. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16: 163. <https://dx.doi.org/10.1186/s12891-015-0589-z>.
14. Беляева И.Б., Гайдукова И.З., Жугрова Е.С. с соавт. Остеоартрит. В кн.: Тактика врача-ревматолога. Практическое руководство [серия «Тактика врача»]. Под ред. академика РАН В.И. Мазурова. М.: ГЭОТАР-Медиа. [Belyaeva I.B., Gaydukova I.Z., Zhugrova E.S. et al. Osteoarthritis. In: Tactics of a rheumatologist. Practical guide [series «Doctor's tactics»]. Ed. by academician of RAS Mazurov V.I. Moscow: GEOTAR-Media. 2022; pp. 56–72. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-6824-1
15. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита для врачей первичного звена. *Терапия.* 2022; 8(5): 119–128. [Resolution of the consensus of Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis for primary care physicians. *Terapiya = Therapy.* 2022; 8(5): 119–128 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.5.119-128>. EDN: ZMKXAD.
16. Barakat A.S., Ibrahim N.M., Elghobashy O. et al. Prevention of post-traumatic osteoarthritis after intra-articular knee fractures using hyaluronic acid: a randomized prospective pilot study. *Int Orthop.* 2019; 43(11): 2437–45. <https://dx.doi.org/10.1007/s00264-019-04360-8>.
17. Tuan S., Liou L., Su H. et al. Improvement of self-reported functional scores and thickening of quadriceps and femoral intercondylar cartilage under ultrasonography after single intra-articular injection of a novel cross-linked hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2018; 31(4): 709–18. <https://dx.doi.org/10.3233/BMR-170950>.
18. Chareancholvanich K., Pornrattanamaneewong C., Narkbunnam R. Increased cartilage volume after injection of hyaluronic acid in osteoarthritis knee patients who underwent high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014; 22(6): 1415–23. <https://dx.doi.org/10.1007/s00167-013-2735-1>.

Поступила/Received: 07.11.2022

Принята в печать/Accepted: 07.02.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Инна Зурабиевна Гайдукова, д.м.н., профессор, зам. директора НИИ ревматологии, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач-ревматолог СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25». Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: ubp1976@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>. SPIN-код: 3083-7996

Евгений Александрович Трофимов, д.м.н., зам. директора НИИ ревматологии, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: evgeniy.trofimov@szgmu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>. SPIN-код: 4358-1663

Алена Арифовна Насруллаева, ординатор 1-го года обучения по специальности «терапия» кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: alenaarifovna@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7696-981X>

Кира Павловна Морозова, врач-ревматолог СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25». Адрес: 190068, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30. E-mail: kiramorozoba@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4113-3104>

ABOUT THE AUTHORS:

Inna Z. Gaydukova, MD, professor, deputy director of the Research Institute of Rheumatology and professor of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, rheumatologist at Clinical Rheumatology Hospital No. 25 (Saint Petersburg). Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: ubp1976@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>. SPIN-code: 3083-7996

Evgeny A. Trofimov, MD, deputy director of the Research institute of rheumatology and professor of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: evgeniy.trofimov@szgmu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>. SPIN-code: 4358-1663

Alena A. Nasrullaeva, 1st year resident [specialty «Therapy»] of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191014, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: alenaarifovna@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7696-981X>

Kira P. Morozova, rheumatologist at Clinical Rheumatology Hospital No. 25 (Saint Petersburg). Address: 190068, Saint Petersburg, 30 Bol'shaya Pod'yacheskaya. E-mail: kiramorozoba@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4113-3104>

©Н.Д. Кобзева, М.А. Гельпей, Л.А. Зиброва, А.В. Скоропис, Д.А. Щетинкина, 2023

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Н.Д. КОБЗЕВА, М.А. ГЕЛЬПЕЙ, Л.А. ЗИБРОВА, А.В. СКОРОПИС, Д.А. ЩЕТИНКИНА

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



Аннотация. Лакунарные инсульты головного мозга являются самостоятельной формой острых нарушений мозгового кровообращения и представляют собой гетерогенную группу заболеваний. Детальный анализ патологического процесса с акцентом на причины, приводящие к декомпенсации, будет способствовать реальному прогнозированию течения заболевания и составлению обоснованных индивидуальных программ реабилитации не только в остром, но и последующих периодах инсульта. В представленном клиническом случае внимание акцентируется на особенностях ведения, диагностики и лечения коморбидного пациента с острым нарушением мозгового кровообращения.

Ключевые слова: лакунарный инсульт, ишемический инсульт, эпилепсия, артериальная гипертензия, инфаркт головного мозга.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Н.Д. Кобзева, М.А. Гельпей, Л.А. Зиброва, А.В. Скоропис, Д.А. Щетинкина. Клинический случай коморбидного пациента с ишемическим инсультом.

Терапия. 2023; 9(5): 113–120.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.113-120>.

CLINICAL CASE OF A COMORBID PATIENT WITH ISCHEMIC BRAIN STROKE

KOBZEVA N.D., GELPEY M.A., ZIBROVA L.A., SKOROPIS A.V., SHCHETINKINA D.A.

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

Abstract. Lacunar brain strokes are an independent form of acute disorders of cerebral circulation and represent a heterogeneous group of diseases. A detailed analysis of the pathological process with an emphasis on the causes leading to decompensation will help to real prediction of the course of the disease and the preparation of reasonable individual rehabilitation programs not only in the acute, but also in the subsequent periods of a stroke. In introduced clinical case, attention is focused on the features of management, diagnosis and treatment of a comorbid patient with acute cerebrovascular accident.

Key words: lacunar stroke, ischemic stroke, epilepsy, arterial hypertension, cerebral infarction.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Kobzeva N.D., Gelpey M.A., Zibrova L.A., Skoropis A.V., Shchetinkina D.A. Clinical case of a comorbid patient with ischemic brain stroke.

Therapy. 2023; 9(5): 113–120.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.113-120>.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, от хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в мире ежегодно умирает 41 млн человек, что составляет 71% всех случаев смерти, из них более 15 миллионов умирают в возрасте от 30 до 69 лет [1].

На сегодняшний день в России инсульт занимает второе место в структуре смертности после ишемической болезни сердца (ИБС). Показатели смертности и заболеваемости от этой патологии среди лиц трудоспособного возраста увеличились за последнее время более чем на 30% [2].

По данным официальной статистики, каждый год в нашей стране от острого нарушения

мозгового кровообращения (ОНМК) погибает около полумиллиона человек. У каждого пятого, перенесшего инсульт, в течение года развивается повторное сосудистое событие, при котором вероятность летального исхода увеличивается в несколько раз [2, 3].

Среди подтипов ишемического инсульта (ИИ) особое место занимает лакунарный инсульт (ЛИ), составляющий около 25% от общего числа и патогенетически чаще всего связанный с церебральной микроангиопатией [4–6]. ЛИ представляют собой небольшие по величине (до 15 мм в диаметре) инфаркты мозга, 80% из которых верифицируются в перивентрикулярной области, базальных ганглиях, таламусе, а 20% – в стволе мозга, мозжечке. Их развитие связывается с поражением мелких (40–80 мкм в диаметре) перфорирующих ветвей передней, средней, задней и основной артерии [7].

Внедрение в практику неинвазивных методов нейро- и ангиовизуализации, а именно рентгеновской компьютерной томографии и особенно магнитно-резонансной томографии, позволяет диагностировать не только различные виды инсульта, но и мелкоочаговые, диффузные формы патологии головного мозга [8].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка С., 61 год, поступила в январе 2022 г. в неврологическое отделение с жалобами на общую слабость, недомогание, утомляемость, головокружение, подъем артериального давления (АД) до 200/100 мм рт.ст.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение длительного времени больная отмечала подъемы АД (максимальные – до 200/100 мм рт.ст.), принимает на постоянной основе антигипертензивную терапию. Пациентка отметила резкое ухудшение самочувствия, связанное с впервые возникшим генерализованным судорожным приступом, продолжительностью до нескольких минут, который купировался самостоятельно. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи, и больная с подозрением на ОНМК в экстренном порядке была госпитализирована в неврологическое отделение с целью выявления причин настоящего события, проведения лечебных и реабилитационных мероприятий, разработки вторичной профилактики, выполнения дифференциальной диагностики со структурной фокальной эпилепсией.

Данные анамнеза жизни: росла и развивалась согласно возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен. Серьезных травм и операций не было. Вредные привычки – злоупотребляет алкоголем.

Объективное состояние при поступлении было оценено как средней степени тяжести. Сознание ясное, пациентка нормостенического телосложения. Кожные покровы обычной окраски, чистые,

видимые слизистые бледно-розовые, влажные, язык розовый влажный. Доступные для пальпации лимфатические узлы не увеличены, мягко-эластической консистенции, безболезненные, не спаяны между собой и окружающими тканями, кожа над ними не изменена. Температура тела 36,6 °С. Щитовидная железа не увеличена, безболезненная. Мышцы развиты нормально, безболезненны, тонус сохранен. Одышки нет. Чистота дыхательных движений 16/мин. Патологическое дыхание отсутствует. Перкуторный звук нормальный. Границы легких соответствуют норме. Пульс на лучевых артериях нормальный, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Верхушечный толчок расположен в V межреберье, на 1,5 см кнутри от среднеключичной линии. Границы сердца в норме. При аускультации тоны сердца ритмичны, приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд/мин, АД 140/90 мм рт.ст. Живот обычной формы, пальпация безболезненна. Печень пальпируется, желчно-пузырные симптомы отсутствуют. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный, регулярный, дефекация безболезненна. Область почек визуально не изменена, при пальпации почки безболезненны, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочевой пузырь не пальпируется, зона проекции мочевого пузыря при пальпации безболезненна. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез адекватный – 1500 мл/сут.

Неврологический статус: уровень сознания ясный, пациентка контактна, адекватна, ориентирована пространстве и личности, астенизирована, эмоционально лабильна. Гипосмия, anosmia не выявлены. Нистагма, страбизма, пареза нет. Сухожильные и периостальные рефлексы оживлены с расширением рефлексогенных зон S>D, положительный симптом Бабинского слева, объем движений в конечностях с двух сторон полный, сила и темп в проксимальных и дистальных отделах верхней и нижней конечностей справа – 5 баллов, проксимальных и дистальных отделах верхней и нижней конечностей слева – 5 баллов, отрицательный верхний и нижний синдром Барре справа. Походка атактическая, брюшные рефлексы сохранены с двух сторон, мышечный тонус в конечностях с двух сторон не изменен; в позе Ромберга шаткость без определенной сторонности, пяточно-коленную пробу выполняет с интенцией D=5. Убедительных нарушений поверхностной, глубокой и сложных видов чувствительности не обнаружено, на момент осмотра менингеальных симптомов и эпилептических припадков нет. Пальпация остистых отростков и паравертебральных точек шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника безболезненна, мышечно-тонического синдрома нет, синдромы натяжения отрицательны.

Результаты лабораторных исследований пациентки представлены в *таблицах 1–4*.

С целью исключения инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии, а также нетравматического кровоизлияния на фоне высоких показателей АД и инсуподобного течения опухоли головного мозга, пациентка С. была направлена на *спиральную компьютерную томографию (СКТ)* головного мозга, в результате которой не были получены данные в пользу ОНМК по геморрагическому типу, однако были верифицированы признаки заместительной гидроцефалии. Повторное исследование не показало изменений динамики показателей относительно предыдущего.

По результатам *ультразвуковой и транскраниальной доплерографии брахиоцефальных артерий и сосудов головы* было установлено, что артерии каротидного бассейна с обеих сторон проходимы, кровотоки не изменены, периферическое сопротив-

ление в пределах нормы. Наличие атеросклеротических бляшек выявлено не было, но отмечено незначительное утолщение комплекса интимамедиа (КИМ). Позвоночные артерии с обеих сторон также проходимы, без признаков сужения и изменений кровотока. Артерии виллизиева круга визуализировались нечетко.

По данным *эхокардиографии (ЭхоКГ)* отмечены незначительная гипертрофия стенок левого желудочка (задняя стенка левого желудочка, межжелудочковая перегородка до 13 мм), наличие диастолической дисфункции правого и левого желудочка 1-го типа, начальные признаки дегенеративных изменений аортального и митрального клапанов, а также недостаточность трикуспидального клапана 0–1-й степени.

В ходе *выполнения электрокардиографии (ЭКГ)* было зафиксировано проявление ишемии миокарда передней распространенной области и нижней стенки левого желудочка.

Таблица 1. Данные общего анализа крови пациентки С. в динамике

Показатель	Дата						
	21.01.2023	22.01.2023	23.01.2023	24.01.2023	25.01.2023	26.01.2023	30.01.2023
Гемоглобин, г/л	76	73	74	66	73	72	79
Эритроциты ($10^{12}/л$)	2,23	2,14	2,26	1,93	2,22	2,21	2,52
Лейкоциты ($10^9/л$)	5,0	7,7	5,5	4,6	4,7	4,2	4,5
Тромбоциты ($10^9/л$)	115	111,2 (52%)	224 (99%)	193 (100%)	144,3 (65%)	172	190
Эозинофилы, %	2	2	1	2	+	+	2
Базофилы, %	–	–	–	–	–	–	–
Палочко-ядерные нейтрофилы, %	4	6	2	6	5	4	3
Сегменто-ядерные нейтрофилы, %	54	49	70	54	65	64	48
Лимфоциты, %	37	38	17	33	24	28	40
Моноциты, %	3	5	10	4	6	4	7
Ретикулоциты, %						29	
Нормобласты, %			2				
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	–	–	45	38	32	28	40

Таблица 2. Данные общего анализа мочи пациентки С. в динамике

Дата/показатель	21.01.2023	24.01.2023	21.01.2023
Цвет	Насыщенный желтый	Светло-желтый	Насыщенный желтый
Прозрачность	Неполная	Полная	Неполная
pH	5,0	8,0	5,0
Удельный вес	1025	1015	1025
Белок, г/л	0,33	Следы	0,33
Лейкоциты	5–7	До 100*	5–7
Эритроциты	0–1*	1–2*, измененные	0–1*
Глюкоза	нет	Нет	Нет
Эпителий	нет	Нет	Нет
Прочее	Оксалаты Ca^{2+} , небольшое количество	Обнаружены микроорганизмы	Оксалаты Ca^{2+} , небольшое количество

Данные ультразвукового исследования (УЗИ) почек и надпочечников: размеры правой почки – 105×55 мм, паренхима до 20 мм, размеры левой почки – 107×44 мм, паренхима до 18 мм. Чашечно-лоханочный комплекс не расширен, паренхимы экзогенности, пирамидки не локализируются, при цветном доплеровском картировании (ЦДК) кровотоков не изменен. Надпочечники с обеих сторон не локализируются.

При проведении **УЗИ органов брюшной полости** была верифицирована выраженная гепатомегалия за счет увеличения правой доли, а также диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза, увеличение поджелудочной железы утолщения стенки желчного пузыря.

Исходя из того, что в анамнезе у пациентки был отмечен генерализованный судорожный приступ, с целью опровержения или подтверждения вероятности его возникновения, связанной с заболеваниями периферической нервной системы, была выполнена **игольчатая электромиография**, в ходе которой было отмечено незначительное увеличение амплитуд потенциала двигательной единицы (ПДЕ) в правой передней большеберцовой мышце за счет незначительной неврогенной перестройки ПДЕ (аксонопатия периферических нервов). При этом спонтанная активность зарегистрирована не была.

По данным **электроэнцефалограммы**, у пациентки имелись умеренные изменения электрогенеза

Таблица 3. Данные биохимического анализа крови пациентки С. в динамике

Показатель	Дата			
	21.01.2023	24.01.2023	26.01.2023	30.01.2023
Глюкоза, ммоль/л	10,88	7,05	5,24	5,91
Глюкоза через 2 ч, ммоль/л		10,5		
Глюкоза через 4 ч, ммоль/л		9,9		
Гликированный гемоглобин, %		7,4		
Мочевина, ммоль/л	3,3			
Креатинин, мкмоль/л	100			
АСТ, Ед/л	194	143	129	148
АЛТ, Ед/л	58	90	73	72,0
ЛДГ, Ед/л			749,0	
Амилаза, Ед/л		44		
Гамма-глутамил-трансфераза, Ед/л		49		254,6
Щелочная фосфатаза, Ед/л		620		949,0
Общий белок, г/л	61,1	59		
Альбумин, г/л				33,0
Калий, ммоль/л	3,3	3,1	3,2	
Натрий, ммоль/л	134	140	140	
Железо, мкмоль/л		9,3		
ОЖСС, мкмоль/л		79,0		
Общий билирубин, мкмоль/л	38,4	28,2	19,6	23,7
Билирубин непрямой, мкмоль/л		20,3	15,6	17,70
Билирубин прямой, мкмоль/л		7,9	4,0	6,0
Холестерин, ммоль/л	6,25			

Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки.

Таблица 4. Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) пациентки С. в динамике

Дата	АПТВ, с	Тромбиновое время, с	Протромбиновое время, с	Фибриноген, г/л	МНО	ПТИ, %	Агрегация тромбоцитов, с
21.01.2023	27	–	–	4,6	1,30	80	–
23.01.2023	24	16,4	13,5	3,9	1,02	–	16,8
24.01.2023	25,2	16	13,5	3,7	1,02	–	–
30.01.2023	–	–	–	–	–	87	–

Примечание: АПТВ – активированное парциальное тромбoplastиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ПТИ – протромбиновый индекс.

регуляторного характера (дезорганизованный тип электроэнцефалограммы с усилением высоко-частотной низкоамплитудной бета-активности). Однако при выполнении проб с гипервентиляцией и 30-минутном мониторинге электроэнцефалограммы в покое значимых изменений электрогенеза зафиксировано не было. Основной ритм соответствовал возрасту, фотопароксизмальная реакция, а также эпилептиформная активность в записи отсутствовали. Реактивность и лабильность регуляторных систем в норме.

Пациентка была консультирована рядом специалистов.

Осмотр кардиолога: на момент поступления жалоб не предъявляет. Из анамнеза: повышение цифр АД длительное время, принимает регулярно антигипертензивную терапию. На ЭКГ выявлены признаки ишемии миокарда передней распространенной области и нижней стенки миокарда. На ЭхоКГ отмечена незначительная гипертрофия стенок левого желудочка (задняя стенка левого желудочка, межжелудочковая перегородка до 13 мм), наличие диастолической дисфункции правого и левого желудочка I-го типа, начальные признаки дегенеративных изменений аортального и митрального клапанов, а также недостаточность трикуспидального клапана 0–I-й степени.

Диагноз: гипертоническая болезнь III стадии, I-й степени, группа стратификационного риска очень высокая. ИБС. Безболевая форма ишемии миокарда?

Осмотр гематолога: на основании анамнеза (со слов пациентки, снижение гемоглобина впервые обнаружено около 6 мес назад, коррекции не проводилось, медицинской документации не предоставлено, имеет место злоупотребление алкоголем), жалоб пациентки (рвота каждое утро на протяжении месяца), объективного осмотра (желтушность склер) и результатов лабораторных исследований (гемоглобин – 74 г/л, гиперхромия и макроцитоз, железо – 9 мкмоль/л, билирубинемия – 28 мкмоль/л за счет обеих фракций) выставлен **диагноз:** анемия смешанного генеза, 3-й степени тяжести, мегалобластная, железodefицитная. Нельзя исключать гемолитическую анемию.

Осмотр офтальмолога: жалобы на постепенное ухудшение зрения вблизи, слезотечение. Веки не изменены, положение глаз правильное, конъюнктивы спокойная, роговица прозрачная, передняя камера мелкая, средняя, глубокая, влага передней камеры прозрачная, хрусталик прозрачный, диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие.

Диагноз: пресбиопия обоих глаз.

Осмотр эндокринолога: индекс массы тела 28,9 кг/м², кожные покровы бледно-розовой окраски, тургор сохранен. Гликозилированный гемоглобин – 7,4%, гликемия – 10,5 ммоль/л,

АСТ – 143 МЕ/л, АЛТ – 90 МЕ/л, билирубин общий – 28,2 мкм/л.

Диагноз: сахарный диабет 2-го типа. Целевой уровень гликозилированного гемоглобина <8%.

На основании данных жалоб, анамнеза, данных лабораторных и инструментальных обследований, консультации специалистов пациентке было назначено следующее лечение: низкокалорийная диета; инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота 10 мл; натрия хлорида 0,9% 200 мл; омега-3 20 мг; ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут; ламотридин 25 мг 1 раз/сут; биспролол 5 мг; лозартан 25 мг; метоклопрамид 2 мг; спиринолактон 25 мг; магния сульфат 25% 10 мл; меглюмина натрия сукцинат 500 мг; адеметионин 800 мг; фолибер (цианокобаламин + фолиевая кислота); цианокобаламин 1000 мкг; железа сульфат; инсулин короткого действия по 3 ЕД 3 раза/сут подкожно перед приемом пищи.

На 3-и сутки у пациентки был зафиксирован повторный генерализованный приступ в стационаре, который сопровождался нарушением сознания и появлением фокального компонента в виде насильственных движений в правой руке. Приступ был купирован, и рекомендовано продолжение назначенной терапии.

На фоне проводимой терапии в состоянии пациентки наблюдалась положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, снижения значений АД их стабилизация.

Пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии на 14-е сутки с заключительным диагнозом:

- основной: ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии, лакунарный патогенетический подтип по TOAST, острый период. Левосторонняя пирамидная недостаточность. Парез мимической мускулатуры по центральному типу слева;

- фоновое: гипертоническая болезнь II стадии, I-й степени, группа риска 4 (очень высокий). Хроническая сердечная недостаточность I-й стадии, функциональный класс 2. Сахарный диабет 2-го типа (целевой уровень гликозилированного гемоглобина менее 8%);

- сопутствующий: дисциркуляторная энцефалопатия II стадии (дисметаболическая, гипертоническая, атеросклеротическая). элементы псевдобульбарного синдрома, вестибуло-атактический синдром. ИБС: безболевая ишемия миокарда. Эпилепсия с фокальными моторными приступами, вторично-генерализованными судорогами с нарушением осознания неизвестной этиологии. Анемия смешанного генеза, 2-й степени тяжести (мегалобластная, железodefицитная). Реактивный тромбоцитоз. Пресбиопия обоих глаз. Хронический гепатит неуточненный умеренной степени активности. Органическое эмоционально-лабильное расстройство.

При выписке пациентке были даны следующие рекомендации.

1. Наблюдение у невролога, кардиолога, гастроэнтеролога, гематолога, эндокринолога, терапевта, окулиста, в поликлинике по месту жительства.
2. Контроль АД, ЧСС 2–3 раза/сут.
3. Выполнение ЭКГ в динамике, проведение повторного лабораторного исследования через 3 мес, УЗИ брахиоцефальных артерий, транскраниального дуплексного исследования сосудов головного мозга через 12 мес.
4. Лечебно-физическая культура, физиотерапевтическое лечение.
5. Лозартан 25 мг 2 раза/сут на постоянной основе.
6. Бисопролол 2,5 мг 1 раз/сут утром на постоянной основе.
7. Спиринолактон 25 мг 1 раз/сут утром на постоянной основе.
8. Ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут вечером на постоянной основе.
9. Аторвастатин 20 мг 1 раз/сут вечером на постоянной основе.
10. Сульфат железа (II) 80 мг 2 раза/сут в течение 2 мес.
11. Цианокобаламин 200 мкг внутримышечно 1 раз/сут в течение 14 дней, затем 1 раз/нед в продолжение 1 мес.
12. Фолиевая кислота 400 мг 1 раз/сут в течение 2 мес.
13. Адеметионин 800 мг 1 раз/сут внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора хлорида натрия в течение 14 дней.
14. Рабепрозол 20 мг 1 раз/сут утром в течение 2 недели.
15. Леветирацетам 500 мг 2 раза/сут на постоянной основе.
16. Этилметилгидроксипиридина сукцинат 250 мг по 3 раза/сут в течение 3 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди ИИ на долю атеротромботического и в равной степени лакунарного ИИ приходится 16% случаев этой группы заболеваний, кардиоэмболического — 29%, инсульта вследствие более редких причин — 3%, инсульта неизвестной этиологии —

36% [9, 10]. Высокий уровень сопутствующей патологии у пациента относится к объективным причинам, затрудняющим своевременную диагностику инсультов. В то же время коморбидность является одной из причин более тяжелого течения основной патологии и большей частоты развития неблагоприятных исходов. Сопутствующая патология, с одной стороны, может выступать, в качестве конкурирующего заболевания и усугублять состояние пациента, с другой, играть определяющую роль в патогенезе развития болезни. Основная особенность клинической картины инсульта и транзиторной ишемической атаки — внезапное появление очаговой (и в некоторых случаях общемозговой) неврологической симптоматики. Симптомы могут быть преходящими (длиться от нескольких секунд до нескольких часов) или сохраняться в течение продолжительного периода времени. Клиническая картина не позволяет достоверно определить тип инсульта (ишемический или геморрагический), поэтому выполнение компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга обязательно для всех пациентов с подозрением на инсульт [11, 12]. Тем не менее клинические симптомы могут служить основой топического диагноза в ситуации, когда очаг инфаркта не визуализирован [13].

Выявление механизмов формирования цереброкardiоренальных взаимодействий у больных с нарушениями мозгового кровообращения позволяет расширить перечень факторов риска цереброваскулярных заболеваний и улучшить адекватную диагностику для проведения первичной и вторичной профилактики. Только при комплексной оценке функционирования жизнеобеспечивающих систем организма, какими являются головной мозг, сердце, почки, возможно адекватно оценивать и корректировать системный гомеостаз пациента с цереброваскулярными заболеваниями и коморбидной патологией.

В представленном клиническом случае полное комплексное персонализированное лечение позволило достичь значимого результата, несмотря на превалирование факторов, способствующих неблагоприятному исходу [14, 15].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Ассоциация нейрохирургов России, межрегиональная общественная организация «Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов», общероссийская общественная организация «Союз реабилитологов России». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 171. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 [дата обращения – 01.06.2023]. [Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. All-Russian Society of Neurologists, National Stroke Association, Association of Neurosurgeons of Russia, Association of Neuroanesthesiologists and Neuroresuscitators, Union of Rehabilitologists of Russia. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 171. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 [date of access – 01.06.2023] [In Russ.]].
2. Кобзева Н.Д., Мартынов А.И. Особенности прогнозирования фатальных и нефатальных случаев ишемического инсульта у пациентов с периферическим атеросклерозом в отдаленном периоде. Медицинский совет. 2022; 16(23): 373–379. [Kobzeva N.D., Martynov A.I. Features of prediction of fatal and non-fatal cases of ischemic stroke in patients with peripheral atherosclerosis

- in the long term. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2022; 16(23): 373–379 [In Russ.]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-373-379>. EDN: FUUMFX.
3. Sharma M., Hart R.G., Connolly S.J. et al. 2019 stroke outcomes in the COMPASS trial. *Circulation*. 2019; 139(9): 1134–45. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864>.
 4. Zhao Y., Evans M.A., Allison M.A. et al. 2018 Multisite atherosclerosis in subjects with metabolic syndrome and diabetes and relation to cardiovascular events: The Multi Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2019; 282: 202–9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.005>.
 5. Ларькин В.И., Борт А.А., Лисина Т.А. с соавт. Ишемический инсульт у пациентов с коморбидной патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(3–2): 15–19. [Larkin V.I., Bort A.A., Lisina T.A. et al. Ischemic stroke in patients with comorbid pathology. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118(3–2): 15–19 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20181183215-19>. EDN: UQKWEM.
 6. Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В.И. с соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6): 5–56. [Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I. et al. Comorbid pathology in clinical practice. *Clinical guidelines. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16(6): 5–56 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>. EDN: ZVZZGR.
 7. Lunova T., Komorovsky R., Klishch I. Gender differences in treatment delays, management and mortality among patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Curr Cardiol Rev*. 2023; 19(1): e300622206530. <https://dx.doi.org/10.2174/1573403X18666220630120259>.
 8. Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Драпкина О.М. Отдаленная выживаемость больных при различных типах острого нарушения мозгового кровообращения по данным амбулаторной части регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(12): 209–215. [Tolpygina S.N., Zagrebely A.V., Drapkin O.M. Long-term survival of patients with various types of cerebrovascular accident: Data from the outpatient part of the REGION-M registry. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21(12): 209–215 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3447>. EDN: WJGITS.
 9. Yang Z., Edwards D., Massou E. et al. 2019 Statin use and high-dose statin use after ischemic stroke in the UK: a retrospective cohort study. *Clin Epidemiol*. 2019; 11: 495–508. <https://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S201983>.
 10. Парфенов Л.А., Петрова М.В., Пичугина И.М., Лугинина М.В., Формирование коморбидности у пациентов с тяжелым повреждением мозга и исходом в хроническое критическое состояние. *Общая реаниматология*. 2020; 16(4): 72–89. [Parfenov L.A., Petrova M.V., Pichugina I.M., Luginina M.V. Formation of comorbidity in patients with severe brain damage and outcome in chronic critical condition. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16(4): 72–89 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-72-89>. EDN: GMCQGI.
 11. Muscari A., Faccioli L., Lega M.V., Lorusso et al. 2020 Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes. *Brain Behav*. 2020; 10(1): e01497. <https://dx.doi.org/10.1002/brb3.1497>.
 12. Воронина В.П., Загребельный А.В., Драпкина О.М. Особенности течения мозгового инсульта у больных сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18(5): 60–65. [Voronica V.P., Zagrebely A.V., Drapkin O.M. Features of the course of cerebral stroke in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M registry. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18(5): 60–65 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-60-65>. EDN: DYJTSF.
 13. Kernick D., ChewGraham C.A., O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: Nice guideline. *Br J Gen Pract*. 2017; 67(658): 23556. <https://dx.doi.org/10.3399/bjgp17X690857>.
 14. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(6): 32–38. [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Lukyanov M.M. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): A portrait of the patient and outcomes of the inpatient stage of treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018; 17(6): 32–38 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-32-38>. EDN: YPXLCP.
 15. Gebreyohannes E.A., Bhagavathula A.S., Abebe T.B. In-hospital mortality among ischemic stroke patients in Gondar University Hospital: A retrospective cohort study. *Stroke Res Treat*. 2019; 2019: 7275063. <https://dx.doi.org/10.1155/2019/7275063>.

Поступила/Received: 15.01.2023

Принята в печать/Accepted: 15.06.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Наталья Дмитриевна Кобзева, к.м.н., доцент кафедры терапии с курсом поликлинической терапии 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: <https://orcid.org/0000-0002-3390-2452>

Маргарита Александровна Гельпей, врач-невролог, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: gelpei_ma@rostgmu.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0957-2182>

Лилия Александровна Зиброва, студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: soldatenko.l@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9088-3369>

Анастасия Валерьевна Скоропис, студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: chuprina-1999@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3864-5360>

Дарья Александровна Щетинкина, студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: shetinkina.darya01@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4503-424>

ABOUT THE AUTHORS:

Natalia D. Kobzeva, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of therapy with a course of polyclinic therapy, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Lane. E-mail: kobzeva.nataliya1@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3390-2452>

Margarita A. Gelpey, neurologist, postgraduate student of the Department of nervous diseases and neurosurgery, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Lane. E-mail: gelpei_ma@rostgmu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0957-2182>

Liliya A. Zibrova, student of Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Lane. E-mail: soldatenko.l@bk.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9088-3369>

Anastasia V. Skoropis, student of Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Lane. E-mail: chuprina-1999@inbox.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3864-5360>

Daria A. Shchetinkina, student of Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Lane. E-mail: shetinkina.darya01@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4503-424>

©Н.М. Воробьева, И.П. Малая, Е.Р. Алимова, О.Н. Ткачева, 2023

ПРОФИЛАКТИКА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ: КОМУ? КОГДА? КАК?

Н.М. ВОРОБЬЕВА, И.П. МАЛАЯ, Е.Р. АЛИМОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Российский геронтологический научно-клинический центр – ОСП ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва



Аннотация. В статье обсуждаются возможности защиты слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и профилактики желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), получающих пероральные антикоагулянты. В декабре 2021 г. был опубликован первый в нашей стране «Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты», в котором сформулированы критерии высокого риска ЖКК, обоснована необходимость защиты слизистой оболочки ЖКТ на фоне приема антикоагулянтов, предложен алгоритм оценки риска ЖКК и выбора гастроэнтеропротективной терапии. В качестве средств профилактики ЖКК эксперты рекомендуют ингибиторы протонной помпы и ребамипид. На основании этого документа в статье рассматриваются возможности защиты ЖКТ на конкретных клинических примерах: 1) у пациента с постоянной формой ФП, язвенной болезнью и ЖКК в анамнезе; 2) у пациента с пароксизмальной формой ФП, перенесшего острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и первичное чрескожное коронарное вмешательство и получающего двойную антитромботическую терапию в течение 12 мес; 3) у пациентки с постоянной формой ФП и остеоартритом, по поводу которого она регулярно принимает НПВП.

Ключевые слова: антикоагулянты, фибрилляция предсердий, желудочно-кишечное кровотечение, гастроэнтеропротектор, ребамипид, ингибиторы протонной помпы.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Н.М. Воробьева, И.П. Малая, Е.Р. Алимова, О.Н. Ткачева. Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты: кому? когда? как? Терапия. 2023; 9(5): 121–128.

Терапия. 2023; 9(5): 121–128.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.121-128>

PREVENTION OF GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION RECEIVING ORAL ANTICOAGULANTS: WHOM? WHEN? HOW?

VOROBYEVA N.M., MALAYA I.P., ALIMOVA E.R., TKACHEVA O.N.

Russian Gerontological Scientific and Clinical Center – economically autonomous structural subdivision of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract. Article discusses the possibilities of protecting tunica mucosa of the gastrointestinal tract (GIT) and preventing gastrointestinal bleeding (GB) in patients with atrial fibrillation (AF) receiving oral anticoagulants. In December 2021, the first in our country «Expert consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants» was published. It formulated criteria for a high risk of gastrointestinal bleeding, substantiated the need to protect gastrointestinal tunica mucosa while taking anticoagulants, and proposed an algorithm for gastrointestinal-bleeding risk estimation and the choice of gastroenteroprotective therapy. For gastrointestinal bleeding

prevention experts recommend proton pump inhibitors and rebamipide. Based on this document, the article discusses the possibilities of gastrointestinal tract protection on certain clinical examples: 1) in a patient with a permanent form of AF, a history of peptic ulcer and GB in anamnesis; 2) in a patient with paroxysmal AF who had an acute myocardial infarction with ST segment elevation and primary percutaneous coronary intervention and receiving dual antiplatelet therapy for 12 months; 3) in a female patient with permanent AF and osteoarthritis, for which she regularly takes NSAIDs.

Key words: anticoagulants, atrial fibrillation, gastrointestinal bleeding, gastroenteroprotector, rebamipide, proton pump inhibitors.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Vorobyeva N.M., Malaya I.P., Alimova E.R., Tkacheva O.N. Prevention of gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants: Whom? When? How? Therapy. 2023; 9(5): 121–128.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.121-128>

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – распространенное нарушение сердечного ритма, которое ассоциируется с повышением риска тромбоэмболических осложнений, и в первую очередь кардиоэмболического инсульта. Пероральные антикоагулянты являются эффективными средствами профилактики инсульта, но их применение может быть сопряжено с развитием геморрагических осложнений, в том числе желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), которые в ряде случаев могут стать причиной летального исхода. ЖКК опасны еще и тем, что могут развиваться бессимптомно, на фоне кажущегося благополучия, а при наличии клинических проявлений часто имеют неспецифические симптомы (например, диспепсические расстройства), затрудняющие диагностический поиск.

Применение так называемых новых (или не-антагонистов витамина К) оральных антикоагулянтов (НОАК), к которым относят дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, в целом ассоциируется с повышением риска большого ЖКК на 25–45% по сравнению с терапией антагонистом витамина К варфарином [1–2]. Вместе с тем величина этого риска неодинакова у разных НОАК. Как показали результаты рандомизированных контролируемых исследований, по сравнению с варфарином риск большого ЖКК у пациентов с ФП, получавших дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза/сут, был выше на 48% (отношение рисков (ОР) 1,48; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,19–1,86; $p < 0,001$) [3], ривароксабан – на 61% (ОР 1,61; 95% ДИ: 1,30–1,99; $p < 0,001$) [4], эдоксабан 60 мг (1 раз/сут) – на 23% (ОР 1,23; 95% ДИ: 1,02–1,50; $p = 0,03$) [5]. В то же время при использовании апиксабана (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70–1,15; $p = 0,37$) [6] и дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 раза/сут (ОР 1,10; 95% ДИ: 0,86–1,41; $p = 0,43$) [3] повышения риска ЖКК отмечено не было, а при лечении эдоксабаном в дозе 30 мг

1 раз/сут риск ЖКК был на 33% ниже (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,53–0,83; $p < 0,001$) относительно варфарина [5].

Апиксабан проявил себя как один из наиболее безопасных в плане риска ЖКК антикоагулянт и в крупных исследованиях реальной клинической практики. Так, в ретроспективном когортном исследовании (субанализ исследования ARISTOPHANES) [7], в которое включили 381 054 пациента с ФП и высоким риском ЖКК (из них 23,4% принимали апиксабан, 7,4% – дабигатрана этексилат, 31,1% – ривароксабан и 38,1% – варфарин), терапия апиксабаном ассоциировалась со снижением риска большого ЖКК на 41% (ОР 0,59; 95% ДИ: 0,54–0,64; $p < 0,001$) по сравнению с варфарином, на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ: 0,50–0,81; $p < 0,001$) – в сопоставлении с дабигатрана этексилатом и на 53% (ОР 0,47; 95% ДИ: 0,43–0,51; $p < 0,001$) – относительно ривароксабана.

Развитию ЖКК практически всегда предшествует повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Обычно оно становится осложнением уже существующего заболевания ЖКТ (например, язвенной болезни) или лекарственно-индуцированной гастро- и/или энтеропатии. Считается, что пероральные антикоагулянты не обладают самостоятельным повреждающим действием на слизистую оболочку ЖКТ, в отличие от той же ацетилсалициловой кислоты (АСК), известной своим ulcerогенным эффектом. Патогенез ЖКК, связанных с приемом пероральных антикоагулянтов, включает 3 механизма [8]: 1) системное или локальное (топическое) антикоагулянтное действие, обусловленное неполной абсорбцией препарата в ЖКТ; 2) наличие винной кислоты в составе капсулы отдельных прямых ингибиторов тромбина; 3) нарушение репарации слизистой оболочки кишечника.

В соответствии с концепцией, предложенной Shay H. и Sun D.C. более 60 лет назад и впоследствии названной «Весы Шея», пероральные антикоагулянты, наряду с другими лекарствен-

ными средствами (нестероидными противовоспалительными препаратами, антиагрегантами, глюкокортикоидами и т.д.), рассматриваются как экзогенные внутрипросветные факторы агрессии для слизистой ЖКТ, а дисбаланс между факторами агрессии и защиты приводит к возникновению заболеваний ЖКТ. Впоследствии было установлено, что итогом негативного воздействия факторов агрессии на слизистую ЖКТ может быть не только ее повреждение с образованием эрозий и язв, но и повышение проницаемости из-за нарушения межклеточных взаимодействий (разрушения плотных межклеточных контактов), в результате чего развивается бактериальная транслокация (проникновение бактерий и токсинов из просвета кишечника в кровотоки), способная инициировать воспалительный процесс при различных заболеваниях. Такое состояние получило название «синдром повышенной эпителиальной проницаемости» (СПЭП) и в настоящее время рассматривается как один из базовых механизмов развития патологии человека. Проблема СПЭП была подробно рассмотрена в опубликованном в 2021 г. первом в нашей стране мультидисциплинарном национальном консенсусе «Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике» [9]. За несколько десятилетий, прошедших с момента постулирования концепции «Весы Шея», знания и представления об агрессивных и защитных механизмах значительно обогатились и расширились, но сама концепция при этом не перестала быть актуальной. По мнению экспертов [9], парадигма СПЭП может рассматриваться в качестве теории, развивающей концепцию «Весы Шея».

Поскольку антикоагулянты при ФП назначаются на длительный срок, проблема обеспечения безопасности лечения становится очень актуальной и все чаще привлекает к себе внимание экспертов. Так, в декабре 2021 г. был опубликован первый в нашей стране согласительный документ «Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты» [10]. В нем сформулированы критерии высокого риска ЖКК, обоснована необходимость защиты слизистой оболочки ЖКТ на фоне приема антикоагулянтов, предложен алгоритм оценки риска ЖКК и выбора гастроэнтеропротективной терапии. В качестве средств профилактики ЖКК эксперты рассматривают препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) и ребамипид. Помимо этого, эксперты считают, что с точки зрения минимизации риска ЖКК приоритетным НОАК является апиксабан, и рекомендуют рассматривать его в качестве препарата первого выбора при наличии у пациента соответствующих показаний.

ИПП – хорошо изученные препараты, которые в течение последних десятилетий традиционно

назначаются для защиты слизистой ЖКТ пациентам, принимающим антиагреганты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Ребамипид же – относительно новый для нашей страны препарат, несмотря на более чем 30-летний опыт использования в качестве противоязвенного агента в клинической практике стран Азии. В нашей стране он доступен под коммерческим названием Ребагит («ПРО.МЕД.ЦС Прага а. о.», Чешская Республика). Ребамипид уникален тем, что сочетает свойства и гастро-, и энтеропротектора; на сегодняшний день это единственный препарат с энтеропротективным действием.

Гастропротективный эффект ребамипида обусловлен стимуляцией синтеза простагландина E2 в слизистой оболочке желудка и простагландинов E2 и I2 в содержимом желудочного сока, тогда как его энтеропротективное действие связано с устранением повышенной проницаемости кишечной стенки и восстановлением целостности кишечного барьера посредством увеличения количества бокаловидных клеток и стимуляции их пролиферации, усиления (восстановления) плотных межклеточных контактов и подавления воспалительных реакций.

Следует особо отметить, что ребамипид реализует свои эффекты на всех трех структурных уровнях слизистой оболочки на всем протяжении ЖКТ. На первом уровне (слизь, покрывающая эпителий) препарат стимулирует восстановление слизистого слоя, на втором (клетки эпителия) – регенерирует эпителиоциты, «сшивает» нарушенные контакты между ними, на третьем (нервно-мышечный слой под эпителием, обеспечивающий кровоснабжение слизистой) – улучшает кровоснабжение, способствуя регенерации эпителия, и регулирует воспалительный ответ. Поскольку в качестве одного из механизмов, посредством которого НОАК вызывают ЖКК, рассматривается их способность ингибировать заживление слизистой ЖКТ (что, вероятно, обусловлено тем, что НОАК как фактор агрессии для слизистой ЖКТ могут приводить к развитию СПЭП), то с высокой долей вероятности можно предположить, что применение ребамипида для профилактики ЖКК на фоне применения НОАК будет патогенетически обоснованным.

Рассмотрим возможности защиты слизистой ЖКТ и профилактики ЖКК при использовании антикоагулянтов на конкретных клинических примерах.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕРА № 1

Мужчина, 79 лет, страдающий постоянной формой ФП с высоким риском как инсульта (CHA2DS2-VASc = 7 баллов), так и кровотечения (HAS-BLED = 3 балла), получает апиксабан в

дозе 5 мг 2 раза /сут. Этот коморбидный пожилой пациент (табл. 1) имеет 2 критерия высокого риска ЖКК: язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК) с ЖКК в анамнезе и возраст старше 75 лет. В соответствии с алгоритмом защиты ЖКТ при терапии оральными антикоагулянтами [10] ему показан как минимум 3-месячный курс гастроэнтеропротективной терапии ИПП + ребамипид, по окончании которого рекомендуется перейти на прием ИПП в поддерживающей дозе и далее в режиме «по требованию» и продолжать принимать ребамипид на всем протяжении антикоагулянтной терапии. При этом пациент уже получает пероральный антикоагулянт, наиболее безопасный в отношении риска ЖКК (апиксабан).

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕРА № 2

Мужчина, 72 года, имеющий пароксизмальную форму ФП с высоким риском инсульта (CHA2DS2-VASc = 4 балла) и низким риском кровотечения (HAS-BLED = 2 балла), получает ривароксабан 20 мг 1 раз/сут. В анамнезе – артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа, по поводу которых больной принимает эналаприл и пероральный сахароснижающий препарат. Перенес острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; после выполненного первичного чрескожно-

го коронарного вмешательства со стентированием инфаркт-связанной артерии были назначены розувастатин, бисопролол и тройная антитромботическая терапия (табл. 2). У пациента имеется фактор высокого риска ЖКК – тройная, а затем двойная антитромботическая терапия (АТТ) на протяжении 12 мес.

Известно, что при комбинированной АТТ риск ЖКК возрастает в значительно большей степени, чем при монотерапии антиагрегантами или антикоагулянтами. Например, Delaney J.A. et al. [11] показали, что назначение АСК в сочетании с клопидогрелом ассоциируется с повышением риска ЖКК почти в 4 раза (ОР 3,90; 95% ДИ: 2,78–5,47), а при комбинации АСК с варфарином – в 6,5 раз (ОР 6,48; 95% ДИ: 4,25–9,87). С учетом этого рассматриваемый пожилой пациент с высоким риском ЖКК нуждается в усиленной защите слизистой ЖКТ. Согласно алгоритму защиты ЖКТ при терапии оральными антикоагулянтами [10], такому пациенту показан прием ИПП в сочетании с ребамипидом в течение всего периода двойной АТТ (12 мес), после чего следует перейти на прием одного ребамипида в продолжение всего срока лечения антикоагулянтами (после завершения применения клопидогрела пациент продолжит монотерапию ривароксабаном в дозе 20 мг 1 раз/сут).

Таблица 1. Характеристики наблюдавшегося пациента с фибрилляцией предсердий

Хронические заболевания	Объективные данные	Проводимая терапия
<ul style="list-style-type: none"> Артериальная гипертензия. Инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе. Хроническая сердечная недостаточность IIA стадии, III ФК (NYHA). Дегенеративный стеноз аортального клапана (не оперированный). Ишемический инсульт в анамнезе. Нарушение толерантности к глюкозе. Хроническая болезнь почек С3б. Язвенная болезнь ДПК в стадии ремиссии, рубцово-язвенная деформация ДПК, ЖКК в анамнезе 	<ul style="list-style-type: none"> АД 140/80 мм рт.ст. ЧСС 68 уд/мин. Гемоглобин – 135 г/л. Тромбоциты – 134×109/л. Креатинин – 153 мкмоль/л. Клиренс креатинина – 30 мл/мин. Глюкоза – 6,5 ммоль/л. Мочевая кислота – 513 мкмоль/л 	<ul style="list-style-type: none"> Лизиноприл. Бисопролол. Торасемид. Спиринолактон. Аторвастатин. Аллопуринол. Апиксабан 5 мг 2 раза/сут

Примечание: ФК – функциональный класс; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Антитромботическая и гастроэнтеропротективная терапия у наблюдавшегося пациента с фибрилляцией предсердий

1–7-й день	2–8-й день – 12 мес	Свыше 12 мес
АТТ		
Тройная АТТ	Двойная АТТ	Монотерапия НОАК
АСК 75–100 мг/сут. Клопидогрел 75 мг/сут. Ривароксабан 15 мг/сут	Клопидогрел 75 мг/сут. Ривароксабан 15 мг/сут	Ривароксабан 20 мг/сут
Гастроэнтеропротективная терапия		
ИПП + Ребамипид	ИПП + Ребамипид	Ребамипид

Примечание: АТТ – антитромботическая терапия; НОАК – новые оральные антикоагулянты; ИПП – ингибиторы протонной помпы. АСК - ацетилсалициловая кислота.

Необходимо добавить, что эффективность и безопасность ребамипида у пациентов, получающих двойную АТТ, были установлены в рандомизированных контролируемых исследованиях [12–13]. Например, в одном из них [13] была продемонстрирована эффективность ребамипида в предотвращении пептических язв желудка диаметром ≥ 5 мм у пациентов, получающих двойную АТТ на протяжении ≥ 1 года, а в экспериментальном исследовании [14] выявлена способность ребамипида предупреждать желудочное кровотечение, индуцированное воздействием на слизистую желудка крыс АСК в сочетании с клопидогрелом, причем в плане этой способности ребамипид не уступал другим антисекреторным средствам.

Для снижения риска кровотечения доза ривароксабана в составе тройной и двойной АТТ должна быть снижена до 15 мг 1 раз/сут [15]. Такая рекомендация основана на результатах исследования PIONEER-AF PCI [16], в котором было установлено, что у пациентов с ФП, подвергнутых плановому чрескожному коронарному вмешательству, применение низких доз ривароксабана (стандартная доза 15 мг 1 раз/сут; доза 10 мг 1 раз/сут – при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин) в сочетании с антиагрегантом в течение 12 мес было ассоциировано с меньшей частотой клинически значимых кровотечений (ОР 0,59; 95% ДИ: 0,47–0,76; $p < 0,001$) при сопоставимой эффективности (ОР 1,08; 95%

ДИ: 0,69–1,68; $p=0,75$) по сравнению с сочетанной терапией варфарином и антиагрегантом.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕРА № 3

Женщина, 83 года, страдающая постоянной формой ФП с высоким риском инсульта (CHA2DS2-VASc = 5 баллов) и низким риском кровотечения (HAS-BLED = 2 балла), получает дабигатрана этексилат 110 мг 2 раза/сут. Имеет сопутствующие заболевания: артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность и остеоартрит, по поводу последнего регулярно принимает НПВП (2–3 раза/неделю, иногда ежедневно). Также получает эналаприл, бисопролол, амлодипин, дигоксин, торасемид и спиронолактон. У пациентки имеется 2 критерия высокого риска ЖКК: возраст старше 75 лет и сопутствующий прием НПВП.

Согласно алгоритму защиты ЖКТ при терапии оральными антикоагулянтами [10], пациентке показан как минимум 3-месячный курс гастроэнтеропротективной терапии ИПП + ребамипид, по окончании которого рекомендуется перейти на применение ИПП в поддерживающей дозе и далее в режиме «по требованию» и продолжить принимать ребамипид в течение всего курса антикоагулянтной терапии. Однако пациентка уже принимает 8 лекарственных препаратов, поэтому к назначению двух новых препаратов нужно подхо-

РЕБАГИТ® способствует:

- ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЖК КРОВОТЕЧЕНИЙ И ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЙ, СВЯЗАННЫХ С АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ^{1,2,3}
- УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ – ОДНОГО ИЗ ЗНАЧИМЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ^{4,5}

Ребамипид (Ребагит®) включен в Алгоритмы диагностики и лечения Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Национального общества профилактической кардиологии (НОПК) и Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) «Снижение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты».

www.rebagit.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Ткачев С.В., Лаврова Е.В., Алексеев С.А. и др. Сравнение влияния приема Рибавида на профилактику желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с высоким риском кровотечения и низким риском инсульта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 17(1): 1–6. 2. Давыдов С.А., Давыдов С.А., Давыдов С.А. и др. Эффективность лечения желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с высоким риском кровотечения и низким риском инсульта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 17(1): 1–6. 3. Бондарев С.В., Бондарев С.В. Эффективность лечения желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с высоким риском кровотечения и низким риском инсульта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 17(1): 1–6. 4. Бондарев С.В., Бондарев С.В. Эффективность лечения желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с высоким риском кровотечения и низким риском инсульта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 17(1): 1–6. 5. Бондарев С.В., Бондарев С.В. Эффективность лечения желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с высоким риском кровотечения и низким риском инсульта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 17(1): 1–6.

дить очень взвешенно и осторожно во избежание нерациональной полипрагмазии.

В настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, что лечение ИПП ассоциировано с повышенным риском развития нежелательных явлений, таких как нарушение всасывания витаминов и микроэлементов, падения, переломы, деменция, инфаркт миокарда, инфекционные осложнения и др. [17]. У больных пожилого и старческого возраста риски этих побочных эффектов еще выше [18]. Помимо этого, в нескольких исследованиях [19–21] было выявлено, что длительное использование ИПП ассоциируется с повышением риска смерти. Так, по данным одного из 37 исследований [21], включенных в систематический обзор [20], у пожилых пациентов ($n=491$; средний возраст 80 ± 6 лет) терапия ИПП в любых дозах ассоциировалась с увеличением риска смерти от всех причин на 51% (ОР 1,51; 95% ДИ: 1,03–2,77), тогда как при лечении высокими дозами ИПП этот риск был выше уже в 2,6 раза (ОР 2,59; 95% ДИ: 1,22–7,16). Приведенные данные указывают на то, что в пожилом возрасте ИПП следует применять с осторожностью и избегать назначения высоких доз.

Эксперты Российской ассоциации геронтологов и гериатров считают, что потенциальный вред ИПП при назначении пожилым пациентам нельзя считать незначительным, поэтому в последние годы все больше внимания уделяют депрескрайбингу ИПП у пожилых пациентов (депрескрайбинг – это плановый и контролируемый процесс снижения дозы или прекращения приема лекарственного средства, которое потенциально может причинить вред пациенту и/или не приносит ему пользы) [22]. В 2019 г. в Российском геронтологическом научно-клиническом центре был разработан проект национальных рекомендаций «Алгоритм депрескрайбинга ингибиторов протонной помпы для больных пожилого и старческого возраста (документ размещен на сайте центра в разделе «Клинические рекомендации и методические материалы»). По мнению экспертов, у ряда пожилых пациентов ИПП могут быть безопасно отменены.

Механизм действия ИПП основан на способности блокировать H^+/K^+-ATP азу париетальных клеток слизистой оболочки желудка и вследствие этого уменьшать секрецию соляной кислоты [23]. Исходя из этого, ИПП «работают» только в желудке и не могут защитить слизистую оболочку нижнего отдела ЖКТ. Более того, существуют данные [24–26], что ИПП могут усиливать проявления лекарственно-индуцированной энтеропатии (в частности, НПВП-ассоциированной) и «смещают» локализацию ЖКК в нижний отдел ЖКТ, увеличивая частоту кровотечений из нижнего отдела ЖКТ.

В ряде исследований [27–29] также было установлено, что у пациентов, получающих НОАК, ИПП эффективны только для предотвращения ЖКК из верхнего отдела ЖКТ и при наличии язвенной болезни или ЖКК в анамнезе. Например, в гонконгском ретроспективном когортном популяционном исследовании [27] участвовали 5041 пациент, принимавших дабигатрана этексилат. Частота ЖКК составила 2,5% (4,2/100 пациенто-лет). Сопутствующее применение гастропротекторов было связано со снижением риска ЖКК на 48% (ОР 0,52; 95% ДИ: 0,35–0,77). При этом использование ИПП снижало риск ЖКК на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ: 0,31–0,91), а блокаторов H_2 -рецепторов гистамина – на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ: 0,40–0,94). Дальнейший анализ показал, что применение гастропротекторов снижало риск ЖКК только из верхнего отдела ЖКТ (ОР 0,29; 95% ДИ: 0,15–0,54) и только у пациентов с язвенной болезнью или ЖКК в анамнезе (ОР 0,14; 95% ДИ: 0,06–0,30). Таким образом, в настоящее время нет оснований рутинно рекомендовать прием ИПП всем пациентам, получающим НОАК.

У данной пациентки отсутствует патология со стороны ЖКТ, поэтому, по нашему мнению, с учетом всего вышеизложенного следует воздержаться от назначения ей ИПП и рекомендовать прием одного ребамипида на весь период антикоагулянтной терапии. В первых двух клинических примерах назначение ИПП было вполне оправдано, так как у первого пациента в анамнезе имеется серьезная патология ЖКТ с эпизодом ЖКК, а второму предстоит принимать двойную АТТ в течение года. Кроме того, ИПП рекомендованы этим пациентам не для постоянного применения, а на ограниченный срок: в первом случае – на 3 мес (далее возможен прием «по требованию» или прекращение приема), во втором – на 12 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пожилые пациенты с ФП, принимающие пероральные антикоагулянты, как правило, являются коморбидными и имеют высокий риск ЖКК, поэтому нуждаются в защите слизистой оболочки ЖКТ и профилактике кровотечений. Эксперты рекомендуют назначать таким пациентам ИПП и ребамипид. Поскольку ИПП действуют только на уровне желудка, они эффективны в предупреждении ЖКК лишь из верхнего отдела ЖКТ и у пациентов с язвенной болезнью или ЖКК в анамнезе. Ребамипид имеет отличный от ИПП механизм гастропротективного действия и дополнительно обладает энтеропротективным эффектом. Для снижения риска побочных эффектов ИПП рекомендуется назначать на непродолжительное время (обычно 3 мес), тогда как ребамипид можно принимать в течение длительного времени (эксперты рекомендуют неопределенно долгий прием) без риска серьезных нежелательных явлений.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Holster I.L., Valkhoff V.E., Kuipers E.J., Tjwa E.T.T.L. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013; 145(1): 105–12. e15. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.041>.
2. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383(9921): 955–62. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
3. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139–51. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
4. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10): 883–91. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
5. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369(22): 2093–104. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>.
6. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11): 981–92. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
7. Lip G.Y.H., Keshishian A.V., Zhang Y. et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in patients with high risk of gastrointestinal bleeding. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(8): e2120064. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20064>. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2021; 4(9): e2130836.
8. Cheung K.S., Leung W.K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(11): 1954–63. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.1954>.
9. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. с соавт. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(1): 121–278. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(1): 121–278 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>. EDN: ZAFIJJ.
10. Лазебник Л.Б., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. с соавт. Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. *Терапия*. 2021; 7(10): 23–41. [Lazebnik L.B., Kochentkov A.I., Ostroumova O.D. et al. Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Terapiya = Therapy*. 2021; 7(10): 23–41 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.10.23-41>. EDN: CSPHUF.
11. Delaney J.A., Opatrny L., Brophy J.M., Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ*. 2007; 177(4): 347–51. <https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.070186>.
12. Tozawa K., Oshima T., Okugawa T. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Sci*. 2014; 59(8): 1885–90. <https://dx.doi.org/10.1007/s10620-014-3108-4>.
13. Pittayanon R., Piyachaturawat P., Rerknimitr R. et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 34(9): 1517–22. <https://dx.doi.org/10.1111/jgh.14671>.
14. Takeuchi K., Takayama S., Hashimoto E. et al. Effect of rebamipide on gastric bleeding and ulcerogenic responses induced by aspirin plus clopidogrel under stimulation of acid secretion in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29(Suppl 4): 37–46. <https://dx.doi.org/10.1111/jgh.12774>.
15. Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество», Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2020. ID: 157. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157_4 (дата обращения – 01.06.2023). [Clinical guidelines. Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Russian Society of Cardiology, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2020. ID: 157. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157_4 (date of access – 01.06.2023) (In Russ.)].
16. Gibson C.M., Mehran R., Bode C. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016; 375(25): 2423–34. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>.
17. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: Expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017; 152(4): 706–15. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.031>.
18. Masclee G.M., Sturkenboom M.C., Kuipers E.J. A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly. *Drugs Aging*. 2014; 31(4): 263–82. <https://dx.doi.org/10.1007/s40266-014-0166-4>.
19. Xie Y., Bowe V., Li T. et al. Risk of death among users of proton pump inhibitors: A longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open*. 2017; 7(6): e015735. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015735>.
20. Shiraev T.P., Bullen A. Proton pump inhibitors and cardiovascular events: A systematic review. *Heart Lung Circ*. 2018; 27(4): 443–50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2017.10.020>.
21. Maggio M., Corsonello A., Ceda G.P. et al. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. *JAMA Intern Med*. 2013; 173(7): 518–23. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.2851>.
22. Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В. с соавт. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая фармакология и терапия. 2019; 28(1): 70–74. [Tkacheva O.N., Ostroumova O.D., Kotovskaya Yu.V. et al. Deprescribing of proton pump inhibitors in elderly and senile patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019; 28(1): 70–74 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.32756/0869-5490-2019-1-70-74>. EDN: BGECTO.
23. Румянцев Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т. Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(1): 78–88. [Rumyantsev D.Y., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T. Effect of antisecretory treatment on gastrointestinal microbiota. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28(1): 78–88 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-78-88>. EDN: YRHTTE.
24. Tai F.W.D., McAlindon M.E. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018; 34(3): 175–82. <https://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000427>.

25. Washio E., Esaki M., Maehata Y. et al. Proton pump inhibitors increase incidence of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury: A randomized, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14(6): 809–15.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.022>.
26. Chen W.C., Lin K.H., Huang Y.T. et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45(12): 1542–50. <https://dx.doi.org/10.1111/apt.14079>.
27. Chan E.W., Lau W.C., Leung W.K. et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: A population-based study. *Gastroenterology.* 2015; 149(3): 586–95.e3. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.002>.
28. Maruyama K., Yamamoto T., Aoyagi H. et al. Difference between the upper and the lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonvitamin K oral anticoagulants. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 7123607. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/7123607>.
29. Youn S.H., Lim H., Ju Y. et al. Effect of gastroprotective agents on upper gastrointestinal bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Scand J Gastroenterol.* 2018; 53(12): 1490–95. <https://dx.doi.org/10.1080/00365521.2018.1541478>.

Поступила/Received: 23.01.2023

Принята в печать/Accepted: 23.06.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Наталья Михайловна Воробьева, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии Российского геронтологического научно-клинического центра – ОСП ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6021-7864>

Ирина Павловна Малая, к.м.н., зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии Российского геронтологического научно-клинического центра – ОСП ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. E-mail: malaya_ip@rgnkc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5964-5725>

Екатерина Ринатовна Алимова, младший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения Российского геронтологического научно-клинического центра – ОСП ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. E-mail: alimova_er@rgnkc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4497-1277>

Ольга Николаевна Ткачева, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Российского геронтологического научно-клинического центра – ОСП ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

ABOUT THE AUTHORS:

Natalya M. Vorobyeva, MD, senior researcher at the Laboratory of clinical pharmacology and pharmacotherapy of the Russian Gerontological Scientific and Clinical Center – economically autonomous structural subdivision of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 129226, Moscow, 16 1st Leonova Str. E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6021-7864>

Irina P. Malaya, PhD in Medical Sciences, head of the Laboratory of clinical pharmacology and pharmacotherapy of the Russian Gerontological Scientific and Clinical Center – economically autonomous structural subdivision of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 129226, Moscow, 16 1st Leonova Str. E-mail: malaya_ip@rgnkc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5964-5725>

Ekaterina R. Alimova, junior researcher at the Laboratory of cardiovascular aging of the Russian Gerontological Scientific and Clinical Center – economically autonomous structural subdivision of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 129226, Moscow, 16 1st Leonova Str. E-mail: alimova_er@rgnkc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4497-1277>

Olga N. Tkacheva, MD, professor, corresponding member of RAS, director of the Russian Gerontological Scientific and Clinical Center – economically autonomous structural subdivision of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 129226, Moscow, 16 1st Leonova Str. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

©Е.В. Лыгина, С.С. Якушин, 2023

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ. ЧАСТЬ 1: ПОРЯДОК НАПРАВЛЕНИЯ НА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНУЮ ЭКСПЕРТИЗУ, КРИТЕРИИ ИНВАЛИДНОСТИ

Е.В. ЛЫГИНА, С.С. ЯКУШИН

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России



Аннотация. Медико-социальная экспертиза (МСЭ) проводится для признания лица инвалидом и определения в установленном порядке потребностей освидетельствуемого лица в мерах социальной защиты, включая реабилитацию, на основе оценки ограничений жизнедеятельности (ОЖД), вызванных стойким расстройством функций организма. МСЭ гражданина осуществляется по направлению врачебной комиссии медицинской организации в бюро МСЭ. Экспертное решение выносится исходя из комплексной оценки состояния организма гражданина на основе анализа клинико-функциональных, социально-бытовых, профессионально-трудовых и психологических данных. Для признания гражданина инвалидом необходимо наличие двух условий из трех: нарушение здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами; ОЖД; необходимость в мероприятиях по реабилитации и абилитации. Для признания гражданина инвалидом необходимо наличие у него критериев инвалидности, утвержденных Критериями и классификациями используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан РФ.

Ключевые слова: медико-социальная экспертиза, инвалид, критерии инвалидности, условия признания инвалидом, стойкие нарушения функций, ограничения жизнедеятельности, бюро медико-социальной экспертизы.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.В. Лыгина, С.С. Якушин. Основные понятия медико-социальной экспертизы. Часть 1: порядок направления на медико-социальную экспертизу, критерии инвалидности. Терапия. 2023; 9(5): 129–134.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.129-134>

BASIC CONCEPTS OF SOCIOMEDICAL EXPERTIZING. PART 1: PROCEDURE OF SOCIOMEDICAL EXPERTIZING REFERRAL, CRITERIA OF DISABILITY

LYGINA E.V., YAKUSHIN S.S.

Ryazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Sociomedical expertizing (MSE) is carried out to recognize a person as a disabled person and to determine, in the prescribed manner, the needs of the examined person for social protection measures, including rehabilitation, based on an assessment of life activity limitation (LAL) caused by a persistent disorder of body functions. MSE of a person is carried out according to the referral of health authorities of the medical organization to the MSE bureau. An expert decision is made on the basis of a comprehensive assessment of the state of the person's body based on an analysis of clinical, functional, social, professional, labor and psychological data. To recognize a patient as a disabled person, it is necessary to have two of three conditions: a health disorder with a persistent disorder of body functions due to diseases, the consequences of injuries or defects; LAL; the need for rehabilitation and habilitation measures. To recognize a person as a disabled, he must have disability

criteria approved by the «Criteria and classifications used in the implementation of medical and social examination of citizens of the Russian Federation».

Key words: medical and social expertise, disabled person, disability criteria, conditions for recognition as a disabled person, persistent dysfunction, disability, medical and social expertise bureau.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Lygina E.V., Yakushin S.S. Basic concepts of sociomedical expertizing. Part 1: procedure of sociomedical expertizing referral, criteria of disability. *Therapy*. 2023; 9(5): 129–134.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.129-134>

ВВЕДЕНИЕ

Врачи-терапевты, преимущественно амбулаторно-поликлинического звена, ежедневно в своей практике сталкиваются с направлением граждан на медико-социальную экспертизу (МСЭ). Согласно профессиональному стандарту «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)», доктор должен быть компетентен в вопросах МСЭ [1]. Врач-терапевт должен уметь определять признаки стойкого нарушения функций организма, обусловленного заболеваниями, последствиями травм или дефектами, осуществлять и соответственно знать порядок направления пациента на МСЭ, грамотно оформлять необходимые медицинские документы для ее осуществления в федеральных государственных учреждениях (бюро) МСЭ.

МСЭ – это не одновременный акт, а процесс, который начинается в медицинской организации (МО) и заканчивается в бюро МСЭ. Поскольку бюро МСЭ относится к Министерству труда и социальной защиты Российской Федерации, ряд законодательных актов относительно МСЭ, к сожалению, не находится в зоне пристального внимания докторов. Нам представляется целесообразным повышение информированности врачей-терапевтов по общим и частным проблемам МСЭ с целью миграции этой информации в сознании докторов из зоны произвольного в зону произвольного, а возможно, даже и слепопроизвольного внимания.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Неотъемлемой трудовой функцией врача любой специальности, помимо основополагающих

функций, таких как диагностика и лечение заболеваний, является проведение различных видов медицинских экспертиз. Медицинская экспертиза – проводимое в установленном порядке исследование, направленное на установление состояния здоровья гражданина, в целях определения его способности осуществлять трудовую или иную деятельность, а также установления причинно-следственной связи между воздействием каких-либо событий, факторов и состоянием здоровья [2]. В России выделяются 6 видов медицинских экспертиз (табл. 1) [2].

МСЭ – признание лица инвалидом и определение в установленном порядке потребностей освидетельствуемого лица в мерах социальной защиты, включая реабилитацию, на основе оценки ограничений жизнедеятельности (ОЖД), вызванных стойким расстройством функций организма [3].

Порядок и условия признания лица инвалидом оговорены Правилами признания лица инвалидом, которые определены постановлением правительства РФ от 05.04.2022 № 588. Признание лица инвалидом осуществляется при оказании ему услуги по проведению МСЭ федеральными учреждениями МСЭ: Федеральным бюро, главными бюро, а также бюро, являющимися филиалами главных бюро. Услуга по проведению МСЭ оказывается гражданам России, иностранным гражданам и лицам без гражданства, находящимся на территории нашей страны [4].

МСЭ выполняется исходя из комплексной оценки состояния организма гражданина на основе анализа клинико-функциональных, социально-бытовых, профессионально-трудовых и психологических данных с использованием классификаций и критериев, утверждаемых Министерством труда и социальной защиты РФ [4].

Таблица 1. Виды медицинских экспертиз

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА					
Экспертиза временной нетрудоспособности	Медико-социальная экспертиза	Военно-врачебная экспертиза	Судебно-медицинская и судебно-психиатрическая экспертиза	Экспертиза профессиональной пригодности и экспертиза связи заболевания с профессией	Экспертиза качества медицинской помощи

Инвалид — это лицо, которое имеет нарушение здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящее к ОЖД и определяющее необходимость его социальной защиты (табл. 2) [3].

Таблица 2. Составляющие понятия «инвалид»

Стойкие расстройства функций организма, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами	Ограничения жизнедеятельности	Нуждаемость в мерах социальной защиты
--	-------------------------------	---------------------------------------

УСЛОВИЯ ПРИЗНАНИЯ ГРАЖДАНИНА ИНВАЛИДОМ

Таким образом, условия признания гражданина инвалидом включают три пункта:

- 1) нарушение здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами;
- 2) ОЖД (полная или частичная утрата гражданном способности или возможности осуществлять самообслуживание, самостоятельно передвигаться, ориентироваться, общаться, контролировать свое поведение, обучаться или заниматься трудовой деятельностью);
- 3) необходимость в мероприятиях по реабилитации и абилитации.

Отметим, что наличие только одного из указанных условий не является основанием, достаточным для признания гражданина инвалидом [4].

При наличии у гражданина стойких нарушений функций организма и очевидном неблагоприятном клиническом и трудовом прогнозе его направляют на МСЭ не позднее 4 мес с даты начала временной нетрудоспособности (ВН). Такое же направление производится при благоприятном клиническом и трудовом прогнозе в срок не более 10 мес даты начала ВН и не более 12 мес в случае лечения туберкулеза [5]. Работающий гражданин перед направлением на МСЭ должен находиться на листе ВН непрерывно. Также лечащий врач должен учитывать ориентировочные сроки ВН при наиболее распространенных заболеваниях и травмах в соответствии с письмом Фонда социального страхования РФ от 01.09.2000 № 02-18/10-5766 [6]. У неработающих граждан сроки направления на МСЭ при наличии стойких нарушений функций организма аналогичны таковым у работающих граждан, при этом оформление листа ВН не требуется.

ПОРЯДОК НАПРАВЛЕНИЯ ГРАЖДАНИНА НА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНУЮ ЭКСПЕРТИЗУ

Гражданин направляется на МСЭ МО независимо от ее организационно-правовой формы в соответствии с решением врачебной комиссии (ВК) МО.

Перед направлением на МСЭ необходимо [4]:

- получение данных, которые подтверждают стойкое нарушение функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами;
- проведение лечебных и реабилитационных мероприятий;
- получение результатов медицинских обследований, которые требуются для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения МСЭ.

Гражданин направляется на МСЭ после подписания им (либо его законным или уполномоченным представителем) письменного согласия на направление и проведение МСЭ [7]. Согласно нормативно-правовым актам по МСЭ, интересы гражданина может представлять его законный или уполномоченный представитель. В связи с этим далее, во избежание перегрузки повествования, под словом «гражданин» будет подразумеваться в том числе и его законный или уполномоченный представитель. Правила оформления, полномочия и обязанности законного и уполномоченного представителя физического лица представлены в соответствующих законодательных актах [8–10]. В согласии на направление и проведение МСЭ гражданин указывает предпочтительную форму ее проведения (с его личным присутствием или без его личного присутствия). Окончательное решение о форме МСЭ принимает бюро МСЭ.

Первоначально ВК МО принимает решение о подготовке направления пациента на МСЭ и выполнении медицинских обследований, необходимых для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения МСЭ. Далее, не позднее 30 рабочих дней, ВК МО принимает решение о направлении больного на МСЭ [4].

Перечень медицинских обследований, необходимых для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения МСЭ, утверждается Министерством труда и социальной защиты РФ и Минздравом России [11]. МО обязана провести обследование пациенту бесплатно в рамках обязательного медицинского страхования.

Пациент, находящийся на лечении в стационаре в связи с операцией по ампутации (реампутации) конечности (конечностей), нуждающийся в первичном протезировании, направляется на МСЭ в соответствии с решением ВК этой МО в течение

3 рабочих дней после проведения указанной операции [4].

Больной, признанный нуждающимся в оказании паллиативной медицинской помощи, направляется на МСЭ в соответствии с решением ВК МО в течение одного рабочего дня со дня получения результатов медицинских обследований, необходимых для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения МСЭ [4].

Направление на МСЭ передается МО в бюро МСЭ в течение 3 рабочих дней. Выписка из протокола решения ВК о направлении пациента на МСЭ и копия направления на МСЭ выдаются гражданину только по его запросу [4].

В случае отказа МО в направлении пациента на МСЭ ему выдается соответствующее заключение ВК, и гражданин вправе подать жалобу на такое решение в орган, осуществляющий в отношении указанной МО функции учредителя и/или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения [4].

КРИТЕРИИ ИНВАЛИДНОСТИ

В соответствии с приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 27.08.2019 № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» при осуществлении МСЭ пациентов используются классификации, определяющие [12]:

1) основные виды стойких расстройств функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, и степень их выраженности;

2) основные категории жизнедеятельности человека и степень выраженности ограничений этих категорий.

К основным видам стойких расстройств функций организма человека относят [12]:

- нарушение психических функций (сознания, ориентации, интеллекта, личностных особенностей, волевых и побудительных функций, внимания, памяти, психомоторных функций, эмоций, восприятия, мышления, познавательных функций высокого уровня, умственных функций речи, последовательных сложных движений);

- нарушение языковых и речевых функций: устной (ринолалия, дизартрия, заикание, алалия, афазия), письменной (дисграфия, дислексия), вербальной и невербальной речи (нарушение голосообразования);

- нарушение сенсорных функций (зрения, слуха, обоняния, осязания, тактильной, болевой, температурной, вибрационной и других видов чувствительности, вестибулярной функции, боль);

- нарушение нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций (движения головы, туловища, конечностей, в том числе костей, суставов, мышц, статики, координации движений);

- нарушение функций сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, пищеварительной, эндокринной систем и метаболизма, системы крови и иммунной системы, мочевыделительной функции, функции кожи и связанных с ней систем;

- нарушения, обусловленные физическим внешним уродством (деформации лица, головы, туловища, конечностей, приводящие к внешнему уродству, аномальные отверстия пищеварительного, мочевыделительного, дыхательного трактов, нарушение размеров тела).

Выделяются 4 степени выраженности стойких нарушений функций организма человека:

I степень — стойкие незначительные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 10 до 30%;

II степень — стойкие умеренные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 40 до 60%;

III степень — стойкие выраженные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 70 до 80%;

IV степень — стойкие, значительно выраженные нарушения функций организма человека, обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в диапазоне от 90 до 100%.

Степень выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, устанавливается в соответствии с количественной системой оценки в процентах применительно к клинико-функциональной характеристике стойких нарушений функций организма человека [12].

К основным категориям жизнедеятельности человека относят [12]:

- а) способность к самообслуживанию;
- б) способность к самостоятельному передвижению;
- в) способность к ориентации;
- г) способность к общению;
- д) способность контролировать свое поведение;
- е) способность к обучению;
- ж) способность к трудовой деятельности.

По каждой из основных категорий жизнедеятельности человека выделяются 3 степени выраженности ограничений — от минимальных ограничений в выполнении (1-я степень) до невозможности выполнения без постоянной помощи посторонних лиц (3-я степень).

Критерии для установления инвалидности лицу в возрасте до 18 лет и в возрасте 18 лет и стар-

ше представлены соответственно в *таблицах 3 и 4*.

Критерием для установления первой группы инвалидности является нарушение здоровья человека с IV степенью выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 90 до 100%), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами.

Критерием для установления второй группы инвалидности служит нарушение здоровья человека с III степенью выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 70 до 80%), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами.

Критерий для установления третьей группы инвалидности – нарушение здоровья человека со II степенью выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 40 до 60%), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами.

Категория «ребенок-инвалид» устанавливается при наличии у ребенка II, III либо IV степени выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 40 до 100%), обусловленных заболеваниями, последствиями травм и дефектами [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы отметить, что инвалидность является новой для конкретного человека юридической категорией, которая предусматривает ряд прав, регламентированных в Федеральном законе от 24.11.1995 № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» [3]. XXI в. – это век высокой правовой грамотности граждан в целом, в том числе и по вопросам МСЭ. Поэтому врачи, имеющие отношение к сложному и юридически ответственному акту, установления инвалидности, должны в максимальной степени владеть этой информацией.

Таблица 3. Критерии для установления инвалидности лицу в возрасте до 18 лет и старше

Нарушение здоровья со II–IV степенью выраженности стойких нарушений функций организма человека (в диапазоне от 40 до 100%), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами	+	Ограничение одной из основных категорий жизнедеятельности человека 2-й или 3-й степени выраженности
--	---	---

Таблица 4. Критерии для установления инвалидности лицу в возрасте 18 лет и старше

Нарушение здоровья со II–IV степенью выраженности стойких нарушений функций организма человека (в диапазоне от 40 до 100%), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами	+	Ограничение одной из основных категорий жизнедеятельности человека 2-й или 3-й степени выраженности	или	Ограничение двух и более основных категорий жизнедеятельности человека 1-й степени выраженности
--	---	---	-----	---



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Приказ Минтруда России от 21.03.2017 № 293н «Об утверждении профессионального стандарта "Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)"» (зарегистрировано в Минюсте России 06.04.2017 г. № 46293). Доступ: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215436/ [дата обращения – 01.06.2023]. [Order of the Ministry of Labor of Russia dated March 21, 2017 No. 293n «On approval of the professional standard "General practitioner (district physician)" » (registered in the Ministry of Justice of Russia on April 6, 2017 No. 46293). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215436/ [date of access – 01.06.2023] (In Russ.).]
2. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Доступ: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/?ysclid=l8o7m6uewa366200206 [дата обращения – 01.06.2023]. [Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011 «On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/?ysclid=l8o7m6uewa366200206 [date of access – 01.06.2023] (In Russ.).]
3. Федеральный закон от 24.11.1995 г. № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации». Доступ: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8559/?ysclid=l8o7r7iz4b278351808 [дата обращения – 01.06.2023]. [Federal Law No. 181-FZ of November 24, 1995 «On the Social Protection of the Disabled in the Russian Federation» URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8559/?ysclid=l8o7r7iz4b278351808 [date of access – 01.06.2023] (In Russ.).]
4. Постановление Правительства РФ от 05.04.2022 г. № 588 «О признании лица инвалидом». Доступ: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=419388&ysclid=l8o7w24imv87967172> [дата обращения – 01.06.2023]. [Decree of the Government of the Russian Federation of April 5, 2022 No. 588 «On the recognition of a person as a disabled person». URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=419388&ysclid=l8o7w24imv87967172> [date of access – 01.06.2023] (In Russ.).]
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 23 ноября 2021 г. № 1089н «Об утверждении Условий и порядка формирования листов нетрудоспособности в форме электронного документа и выдачи листов нетрудоспособности в форме документа на бумажном носителе в случаях, установленных законодательством Российской Федерации». Доступ: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_401703/?ysclid=l8o87pdqn855685412 [дата обращения – 01.06.2023]. [Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation of November 23, 2021 No. 1089n «On approval of the Conditions and procedure for the formation of sick leave certificates in the form of an electronic document and the issuance of sick leave certificates in the form of a document on paper

- in cases established by the legislation of the Russian Federation» URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_401703/?ysclid=18087pdqn855685412 [date of access – 01.06.2023] [In Russ.].
6. Рекомендации для руководителей лечебно-профилактических учреждений и лечащих врачей, специалистов-врачей исполнительных органов Фонда социального страхования Российской Федерации «Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах» (в соответствии с МКБ-10) (утв. Минздравом РФ и Фондом социального страхования РФ от 21.08.2000 г. № 2510/9362-34, 02-08/10-1977П). Доступ: <https://base.garant.ru/4177075/> [дата обращения – 01.06.2023]. [Recommendations for heads of medical institutions and attending physicians, specialist physicians of the executive bodies of the Social Insurance Fund of the Russian Federation "Estimated terms of temporary disability for the most common diseases and injuries" (in accordance with ICD-10) (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation and the Social Insurance Fund RF dated August 21, 2000 No. 2510/9362-34, 02-08/10-1977P). URL: <https://base.garant.ru/4177075/> [date of access – 01.06.2023] [In Russ.].
 7. Приказ Минздрава России от 07.06.2022 г. № 385н «Об утверждении формы согласия гражданина (его законного или уполномоченного представителя) на направление и проведение медико-социальной экспертизы» (зарегистрировано в Минюсте России 03.10.2022 г. № 70348). Доступ: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_428054/ [дата обращения – 01.06.2023]. [Order of the Ministry of Healthcare of Russia dated 07.06.2022 No. 385n «On approval of the consent form of a citizen (his legal or authorized representative) for the direction and conduct of a medical and social examination» (registered with the Ministry of Justice of Russia on 03.10.2022 No. 70348) URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_428054/ [date of access – 01.06.2023] [In Russ.].
 8. Гражданский кодекс Российской Федерации от 30.11.1994 г. № 51-ФЗ. Доступ: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_law_5142/?ysclid=18084eootx940708121 [дата обращения – 01.06.2023]. [Civil Code of the Russian Federation dated November 30, 1994 No. 51-FZ. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_law_5142/?ysclid=18084eootx940708121 [date of access – 01.06.2023] [In Russ.].
 9. Семейный кодекс Российской Федерации от 29.12.1995 г. № 223-ФЗ. Доступ: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8982/?ysclid=1808255vtc801428262 [дата обращения – 01.06.2023]. [Family Code of the Russian Federation dated December 29, 1995 No. 223-FZ. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8982/?ysclid=1808255vtc801428262 [date of access – 01.06.2023] [In Russ.].
 10. Федеральный закон от 24 апреля 2008 г. № 48-ФЗ «Об опеке и попечительстве». Доступ: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_76459/?ysclid=1808603grp604097541 [дата обращения – 01.06.2023]. [Federal Law of April 24, 2008 No. 48-FZ «On guardianship and guardianship». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_76459/?ysclid=1808603grp604097541 [date of access – 01.06.2023] [In Russ.].
 11. Приказ Минтруда России № 402н, Минздрава России № 631н от 10.06.2021 «Об утверждении перечня медицинских обследований, необходимых для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения медико-социальной экспертизы» (зарегистрировано в Минюсте России 29.07.2021 г. № 64450). Доступ: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_391825/ [дата обращения – 01.06.2023]. [Order of the Ministry of Labor of Russia No. 402n, Ministry of Healthcare of Russia No. 631n dated 06/10/2021 «On approval of the list of medical examinations necessary to obtain clinical and functional data depending on the disease for the purpose of conducting a medical and social examination» (registered with the Ministry of Justice of Russia on 07/29/2021 No. 64450). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_391825/ [date of access – 01.06.2023] [In Russ.].
 12. Приказ Минтруда России от 27.08.2019 г. № 585н (ред. от 06.10.2021) «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (зарегистрировано в Минюсте России 18.11.2019 г. № 56528). Доступ: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_337846/ [дата обращения – 01.06.2023]. [Order of the Ministry of Labor of Russia dated August 27, 2019 No. 585n (as amended on October 6, 2021) «On the classifications and criteria used in the implementation of medical and social examination of citizens by federal state institutions of medical and social examination» (registered in the Ministry of Justice of Russia on November 18, 2019 No. 56528). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_337846/ [date of access – 01.06.2023] [In Russ.].

Поступила/Received: 24.01.2023

Принята в печать/Accepted: 24.06.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Елена Владимировна Лыгина, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9. E-mail: dr.lygina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6746-6743>

Сергей Степанович Якушин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9. E-mail: ssyakushin@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>

ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Lygina, PhD in Medical Sciences, associate professor, associate professor of the Department of hospital therapy with a course of medical and social expertise, Ryazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: Address: 390026 Ryazan, 9 Vysokovoltynaya Str. E-mail: dr.lygina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6746-6743>

Sergey S. Yakushin, MD, professor, head of the Department of hospital therapy with a course of medical and social expertise, Ryazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: Address: 390026 Ryazan, 9 Vysokovoltynaya Str. E-mail: ssyakushin@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>

©Г.Е. Ройтберг, И.В. Низиенко, О.Е. Платонова, 2023

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА АРТЕРИИТА ТАКАЯСУ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г.Е. РОЙТБЕРГ^{1,2}, И.В. НИЗИЕНКО^{1,2}, О.Е. ПЛАТОНОВА^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²АО «Медицина» (Клиника академика Ройтберга), г. Москва



Аннотация. Артериит Такаясу (АТ) является редким заболеванием, однако за последние два десятилетия наметилась тенденция роста заболеваемости АТ в связи с улучшением диагностики и внедрением в широкую практику неинвазивных методов визуализации. К наиболее информативным методам диагностики АТ относятся УЗИ, ангиография, КТ, МРТ. В последнее время в арсенале специалистов появились методики ядерной медицины – ПЭТ КТ. При визуализации АТ необходимо обращать внимание на первичное поражение артерий крупного калибра, особенно дуги аорты и ее грудного отдела. Утолщение стенки аорты может быть протяженным, охватывать всю окружность сосуда и доминировать в области адвентициальной оболочки. В статье представлен анализ современной российской и зарубежной литературы, в которой изучены достоинства и недостатки вышеперечисленных лучевых методов диагностики АТ.

Ключевые слова: артериит Такаясу, ультразвуковое исследование, ангиография, компьютерная томография, магнитно-резонансная ангиография, позитронно-эмиссионная компьютерная томография, воспаление.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Г.Е. Ройтберг, И.В. Низиенко, О.Е. Платонова. Лучевая диагностика артериита Такаясу: обзор литературы.

Терапия. 2023; 9(5): 135–141.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.135-141>

RADIODIAGNOSIS OF TAKAYASU ARTERIITIS: LITERATURE REVIEW

ROITBERG G.E.^{1,2}, NIZIENKO I.V.^{1,2}, PLATONOVA O.E.^{1,2}

1N.I. Pirogov Russian National Research University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow
2JSC «Meditsina» (Clinic of Academician Roitberg), Moscow

Abstract. Takayasu arteritis (AT) is a rare disease, however, over the past two decades, there has been an increase in the tendency of AT incidence due to improved diagnosis and use of non-invasive imaging techniques into widespread practice. Ultrasound examination, angiography, CT, MRI are the most informative methods for AT diagnosing. Recently, PET CT – a kind of nuclear medicine methodics have appeared in the arsenal of specialists. When visualizing AT, it is necessary to pay attention to the primary lesion of large-caliber arteries, especially the aortic arch and its thoracic area. Thickening of the aortic wall can be extended, cover the entire circumference of the vessel and dominate in the area of adventitia. The article presents an analysis of modern Russian and foreign literature, in which the advantages and disadvantages of the above radiation methods for AT diagnosing are studied.

Key words: Takayasu arteritis, ultrasound examination, angiography, computer tomography, magnetic resonance angiography, positron emission computer tomography, inflammation.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Roitberg G.E., Nizienko I.V., Platonova O.E. Radiodiagnosis of Takayasu arteriitis: Literature review.

Therapy. 2023; 9(5): 135–141.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.135-141>

ВВЕДЕНИЕ

Артериит Такаюсу (АТ) — воспаление стенки артерий крупного калибра, которое сопровождается образованием воспалительных гранулем и формированием фиброза оболочек сосудов. АТ чаще встречается у женщин молодого и среднего возраста [1, 2]. Впервые это заболевание было описано у японского пациента, и до недавнего времени считалось, что оно больше распространено в Азии. Однако современные данные демонстрируют повсеместную встречаемость болезни. Так, Северной Америке распространенность АТ составляет 3 случая на 1 млн жителей [3], в России — 2,6 [4], в Соединенном Королевстве — 4,7 [1], в США — 0,9 [5], в Японии 1–2 [6]. Этиология АТ до сих пор точно не известна, но считается, что важную роль в возникновении воспаления в стенке крупных сосудов играют генетические, экологические и аутоиммунные факторы [7].

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКА

В основе патогенеза АТ лежит воспаление самой аорты, ее основных ветвей, отходящих от дуги (сонная и подключичная артерии), грудной (бронхиальные, перикардиальные и пищеводные артерии) и брюшной (верхняя и нижняя брыжеечные артерии, чревный ствол) частей. На ранней стадии АТ воспаление начинается вокруг мелких сосудов (*vasa vasorum*), адвентициальной оболочки аорты [5]. Постепенно иммунные клетки (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги) инфильтрируют наружную оболочку артерии с последующим формированием гранулемы и распространением воспаления на среднюю оболочку сосуда. При АТ последней поражается внутренняя оболочка артерии, при этом часто наблюдается повреждение внутренней эластической мембраны и эндотелия [8].

Спектр клинических проявлений АТ весьма неоднороден. Заболевание может протекать бессимптомно (на стадии развития воспаления в наружной оболочке артерии), но может сопровождаться повышением артериального давления (на стадии вовлечения в воспалительный процесс средней оболочки аорты), вплоть до развития острого инсульта или сердечной недостаточности (при тотальном поражении всех трех оболочек, что приводит к стенозу просвета сосуда, провоцируя симптомы ишемии). Часто при распространении воспаления на непарные ветви брюшной части аорты пациенты могут предъявлять жалобы на боль в животе диффузного характера, а также появление хромоты, если процесс распространяется на подздошные артерии [2].

Помимо сосудистых клинических проявлений, у больных могут наблюдаться и внесосудистые признаки АТ. Наиболее часто пациенты жалуются на

боль в суставах, крестце (сакроилеит), образование язв в полости рта, снижение зрения (вследствие развития склерита, эписклерита, увеита), поражение кожи, включая гангренозную пиодермию и узловатую эритему.

ДИАГНОСТИКА

При диагностике АТ среди лабораторных методов исследования в арсенале практического врача имеются клинический и биохимический анализы крови с определением маркеров воспаления. Однако, несмотря на широкие возможности лабораторной диагностики, на сегодняшний день не существует специфического диагностического биологического маркера или специфических антител АТ. Воспалительный синдром и интенсивность воспаления могут подтверждаться увеличением уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, HLA-антигенов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Однако существует мнение, что такие показатели, как СРБ и СОЭ, не являются высокочувствительными и специфичными для оценки активности заболевания [9]. Среди воспалительных цитокинов и интерлейкинов (IL-6, IL-23, IL-17, IL-10) в сыворотке крови лучше всего коррелирует с активностью заболевания гамма интерферон (IFN γ).

При морфологическом исследовании артерий крупного калибра в случае АТ выявляется преимущественно медиально-адвентициальный гигантоклеточный панартериит. Большинство авторов считает, что органом-мишенью в сердечно-сосудистой системе при АТ выступает стенка аорты. Как правило, инфильтраты иммунных клеток в виде гранулем и многоядерных гигантских клеток локализуются преимущественно в средней и внутренней оболочках сосуда. Клеточные инфильтраты в адвентиции аорты менее патогномичны; наружная сосудистая оболочка редко становится местом образования гигантских клеток, чаще здесь можно обнаружить участки фиброза с кальцинатами, особенно в хронической фазе воспаления. Интима аорты, реагируя на воспаление, часто подвергается гиперплазии. Типичный морфологический признак АТ — уменьшение гладких миоцитов в средней оболочке аорты, способное привести к формированию аневризмы [1].

Среди инструментальных методов диагностики АТ доминирующими являются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томографическая ангиография (ангио-КТ) или магнитно-резонансная ангиография (ангио-МРТ), позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ КТ). Эти методы диагностики позволяют не только заподозрить наличие АТ, но и провести дифференциальную диагностику с другими васкулитами.

Ультразвуковое исследование

При АТ с помощью УЗИ лучше визуализируются брюшной отдел аорты и ее ветви в области шеи, поясов верхней и нижней конечностей. Дугу аорты и ее грудной отдел сложно оценить с помощью УЗИ из-за их расположения в средостении, что способствует образованию множества эхо-помех. Поэтому в стандарт УЗИ у пациентов с АТ включены брюшной отдел аорты, сонные, подключичные, позвоночные, подвздошные артерии [10].

УЗИ в В-режиме дает возможность оценить диаметр сосуда, толщину всей его стенки, а также интимы-медиа, наличие гиперэхогенных включений в области внутреннего просвета сосуда. Ультразвуковым признаком АТ в серошкальном режиме служит наличие типичного гипоехогенного периваскулярного ореола.

Диагностическая ценность УЗИ в диагностике АТ значительно увеличивается при совмещении В-режима сканирования с доплерографией. Режим ультразвукового дуплексного сканирования позволяет визуализировать стеноз сосудов и аневризму аорты [11]. Типичный УЗИ-признак АТ — концентрическое утолщение артериальной стенки, которое является следствием активного воспаления и отека всех оболочек стенки артерии [7].

Метаанализ, выполненный Varra L. et al., показал, что совокупная чувствительность УЗИ в диагностике АТ достигает 81% (95% доверительный интервал (ДИ): 69–89%), причем чувствительность метода возрастает до 100% при сочетании с анализом клинических признаков заболевания [12]. Более того, дуплексное ультразвуковое сканирование обеспечивает высокую чувствительность (90%) и специфичность (91%) в визуализации стеноза артерий при АТ [12].

К преимуществам УЗИ в обследовании пациента с АТ относятся широкая доступность методики, ее высокая безопасность и низкая инвазивность и дешевизна. Однако этот вид исследования не дает возможности определить активность воспалительного процесса и менее чувствителен, чем ангио-КТ и ангио-МРТ. Также на качество исследования влияют квалификация специалиста, выполняющего УЗИ, и класс ультразвукового аппарата.

Ангиография

Этот метод представляет собой рентгенологическое исследование кровеносных сосудов. Как правило, для визуализации просвета пораженных артерий используется контрастное вещество. Ангиография при АТ демонстрирует, что воспаление в сосудах может захватывать участки от нескольких миллиметров до сантиметров. Внутренний просвет артерий при АТ имеет либо гладкий, либо неровный вид. К сожалению, ангиография не позволяет оценить изменения в средней и наружной оболочках артерий. Кроме того, дан-

ный метод диагностики оказывает лучевую нагрузку на организм пациента и является высокоинвазивным, что значительно ограничивает возможности диагностики АТ [11].

В настоящее время традиционная ангиография чаще используется не с целью диагностики АТ, а для лечения и выполнения эндоваскулярных вмешательств (дилатации и/или стентирования стенозированных сегментов, эндоваскулярного протезирования) [13].

Компьютерная томография

КТ также используется для получения изображения просвета сосудов и их стенки, что позволяет выявить АТ на ранней стадии заболевания, еще до того, как произойдет клинически значимое изменение просвета артерии. КТ у пациентов с АТ обычно выполняется в соответствии с ангиографическим протоколом: изображения получаются и регистрируются в ранней артериальной фазе после инфузии йодсодержащего контрастного вещества [11]. Для лучшей визуализации изменений в сосудах при АТ изображения КТ следует получать при толщине томографического среза до 1 мм, чтобы обеспечить дополнительное многоплоскостное преобразование и получение в дальнейшем 3D-изображения.

Типичным КТ-признаком АТ служит утолщение стенки артериального сосуда [14, 15]. При этом необходимо учитывать, что в случае АТ, особенно в острой фазе воспаления, утолщение стенки обычно затрагивает всю окружность сосуда [16]. Как правило, толщина стенки аорты составляет более 2–3 мм с накоплением контраста в наружной оболочке (адвентициальное и периадвентициальное усиление, указывающее на аортит) [14]. Исследования Mason J.C. et al. продемонстрировали, что концентрическое утолщение стенки артерии может быть наиболее важным признаком АТ на ранних стадиях заболевания [9]. При этом изображения, полученные в аксиальной плоскости сканирования, дают возможность более точно оценить толщину артериальной стенки. Некоторые авторы указывают на выявление «двойного кольца» при контрастировании артерии у пациентов с АТ [16, 17]. Такие изображения получаются за счет утолщенной интимы (внутренней кольцо) и активного воспаления в адвентиции (наружное кольцо). Kissin E.Y. et al. считают, что по интенсивности накопления контраста одновременно во внутренней и наружной оболочках артерии можно судить об эффективности лечения АТ [18].

В хронической фазе воспаления АТ КТ менее информативна, и дифференциальная диагностика с другими поражениями сосудов в этот период затруднена. В фазу хронического воспаления утолщение интимы-медиа составляет менее 2–3 мм; эти участки распределены в стен-

ке сосуда неравномерно, могут присутствовать многочисленные кальцинаты. Принципиально значимого поглощения контрастного вещества адвентициальной оболочкой сосуда в эту фазу не происходит [1].

На основании результатов КТ, которая позволяет оценить стадию воспаления и степень вовлечения сосудов, было выделено пять типов АТ [19]:

1-й тип — в первую очередь поражаются дуга аорты и ее основные ветви;

2а тип — изменения наблюдаются в восходящем отделе аорты, ее дуге и ветвях;

2б тип — изменения отмечаются в восходящем отделе аорты, ее дуге и ветвях, а также в грудном отделе аорты;

3-й тип — воспалительные изменения затрагивают грудной и брюшной отделы аорты с возможным вовлечением в процесс парных ветвей (особенно почечные артерии);

4-й тип — изменения наблюдаются в брюшном отделе аорты и/или в почечных артериях;

5-й тип — воспалительный процесс распространяется на всю аорту и ее ветви.

Дополнительное преимущество КТ — возможность оценивать поражение коронарных артерий при АТ. Известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) присутствует почти у каждого второго пациента с АТ, что свидетельствует и о прямом вовлечении сосудов в воспалительный процесс и вторичном атеросклерозе [11]. Повреждение легочной артерии при АТ, встречающееся в 30–50% случаев, может проявляться утолщением стенок сосуда, аневризмой, стенозом, вплоть до тотальной окклюзии [1].

К достоинствам КТ в диагностике АТ следует отнести высокую информативность исследования, возможность детализации анатомического распространения процесса, короткий временной фактор исследования, позволяющий получить достаточно полную информацию о протяженности воспаления и состоянии органов. В свою очередь, недостатки КТ могут быть признаны высокая лучевая нагрузка на организм пациента, дороговизна исследования, возможные аллергические реакции на контрастное вещество.

Магнитно-резонансная томография

МРТ — метод лучевой диагностики систем, внутренних органов и тканей, основанный на использовании ядерного магнитного резонанса [21]. При введении контрастного вещества МРТ, так же как и другие методы лучевой диагностики, позволяет визуализировать сосуды и отображать изменения в артериальной стенке. Как правило, T1-взвешенный сигнал используется для получения анатомического изображения поражений стенки артерии, в то время как T2-взвешенная визуализация — для оценки степени воспаления

(по интенсивности отека оболочек сосуда) [11]. Поэтому МРТ, как и КТ, применяется для определения степени заболевания.

По данным Alibaz-Oner F. et al., МРТ дает возможность лучше дифференцировать мягкие ткани и выявить другие признаки воспаления, включая отек вокруг стенки сосуда и усиление параартериальной васкуляризации [21]. Авторы указывают на то, что существует высокая корреляция между толщиной стенки и/или отеком сосуда, усилением контрастирования стенки сосуда, выявляемым на МРТ у пациентов с АТ [21].

В другом недавнем исследовании была обнаружена умеренная корреляция между результатами визуализации артерий крупного калибра с помощью МРТ при АТ и степенью выраженности воспаления (концентрацией СРБ, количеством тромбоцитов и уровнем фибриногена; $p < 0,05$); это свидетельствует о том, что оценка состояния сосудов при МРТ позволяет проводить и первичную диагностику АТ, а также мониторинг активности воспалительного процесса [22].

Общая чувствительность МРТ в диагностике АТ составляет 92% (95% ДИ: 88–95%) и специфичность 92% (95% ДИ: 85–96%) [12]. Исследование Tso E. et al. показало, что МРТ информативна у 94% пациентов с АТ в активной фазе воспаления и у 56% во время клинической ремиссии заболевания [23]. Авторы считают, что инструментальные методы диагностики АТ и оценка клинических симптомов должны дополнять друг друга.

По данным Yamada I. et al., МРТ имеет более высокую в сравнении с ангиографией чувствительность (98%) и специфичность (100%) в диагностике АТ [24]. Также высокая информативность МРТ в визуализации АТ была подтверждена в метаанализе нескольких исследований, в которых сообщалось о чувствительности и специфичности более 90% [12]. Более того, авторы указывают, что при хроническом периаортите с ретроперитонеальным фиброзом диагностическая ценность МРТ превосходит УЗИ и КТ в визуализации собственно сосудистой стенки среди конгломерата воспаленных окружающих мягких тканей.

К достоинствам МРТ можно отнести отсутствие радиационного облучения, позволяющее выполнять многократные обследования у лиц молодого возраста [15], отсутствие необходимости использовать йодсодержащие контрастные вещества, высокая информативность исследования. Диагностическая ценность МРТ с контрастным усилением сопоставима с ангиографией, но МРТ обладает большей точностью в выявлении классификации стеноза и дилатации, а также стадирования процесса [25].

Недостатки МРТ включают высокую стоимость методики, трудности визуализации артерий мелкого калибра.

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ КТ может неинвазивно и динамично отражать биологическую информацию о живом организме с использованием различных видов визуализирующих агентов. Фтор-18 фтордезоксиглюкоза (18 F-ФДГ) – наиболее часто используемый агент визуализации ПЭТ КТ [26]. Этот вид диагностики позволяет визуализировать и оценивать степень воспаления сосудистой оболочки путем оценки повышенного потребления меченных молекул глюкозы клетками воспалительного инфильтрата. Следовательно, поглощение 18F-ФДГ метаболически активными иммунными клетками, преимущественно моноцитами и макрофагами, дает возможность оценить степень воспаления артериальной стенки при АТ [27]. Существенное значение имеет временной фактор оценки результатов ПЭТ КТ при АТ. Так, во время обследования изображение получается через 60 мин после инъекции радиофармпрепарата. Как правило, этого времени достаточно для поглощения ФДГ артериальной стенкой. Исследование зарубежных авторов продемонстрировало, что получение изображения через 2 ч после введения ФДГ было лучше, чем стандартное изображение, полученное через 1 ч, в плане выявления воспаления в оболочках сосуда при АТ. Чувствительность ПЭТ КТ при этом увеличилась с 56 до 77% [28].

Оценивая интенсивность воспалительной реакции в аорте при ПЭТ КТ, специалисты пользуются полуколичественными критериями, которые основаны на сравнении степени поглощения ФДГ аортой со степенью поглощения печенью [29]:

1-я степень: поглощение ФДГ ниже, чем у печени;

2-я степень: поглощение ФДГ аортой, равнозначное поглощению печенью;

3-я степень: поглощение ФДГ аортой больше, чем у печени.

De Leeuw K. et al. впервые установили пороговое значение максимального поглощения контраста (МПК). Сильное накопление соответствует значению МПК >2, слабое – 1,2–2,0 с чувствительностью 90,9% и специфичностью 88,8% в диагностике АТ [30].

Другие авторы предлагают стадировать активность воспаления стенки артерии на основании измерения ее толщины: легкая степень воспаления соответствует толщине стенки ≥ 2 мм, умеренная – ≥ 3 мм, тяжелая – ≥ 4 мм [14].

Важно отметить, что сосудистый гиперметаболизм на ПЭТ КТ при АТ не всегда помогает определить активность воспалительной реакции. При этом отсутствие поглощения ФДГ клетками адвентициальной оболочки сосуда не исключает прогрессию заболевания. Результаты исследования Galli E. et al. демонстрируют стойкое низкоуровне-

вое поглощение ФДГ крупными сосудами в 42% во время ремиссии заболевания [31].

Эффективность 18F-ФДГ-ПЭТ КТ при АТ заключается в визуализации воспаления наружной оболочки аорты на ранней стадии. Следовательно, у пациентов с гипертермией неясного генеза 18F-ФДГ-ПЭТ КТ позволяет выявить изменения в аорте как на протяжении ее основных отделов, так и в толще ее стенки. Данные метаанализа говорят о том, что общая чувствительность ПЭТ КТ в диагностике АТ составляет 70%, а специфичность – 77% [32]. Недавнее исследование показало более высокую информативность ПЭТ КТ в диагностике АТ: чувствительность – 81% (95% ДИ: 69–89%; 10 исследований) и специфичность 74% (95% ДИ: 55–86%) [12].

Исследователи из Франции отмечают, что в фазу активного воспаления стенки сосуда ПЭТ КТ демонстрирует более высокую чувствительность (87%) и специфичность (73%) [33]. Эти результаты согласуются с предыдущим исследованием Karapolat I. et al., которые отмечали, что результаты ПЭТ с 18-ФДГ в основном соответствовали клинической активности заболевания, имея значения чувствительности и специфичности 100 и 88,9% соответственно [34]. Такого же мнения придерживаются и Tezuka D. et al., которые установили, что ПЭТ КТ имеет чувствительность 92,6% и специфичность 91,7 % в активной фазе АТ [35].

Таким образом с накоплением опыта диагностики АТ ПЭТ КТ используется все чаще из-за ее высокой чувствительности и способности определять локализацию, степень и тяжесть воспаления сосудов [19]. Однако нужно помнить, что информативность ФДГ-ПЭТ КТ значительно снижается у пациентов, которые накануне (1–2 нед) обследования получали терапию глюкокортикоидами.

Преимуществами ПЭТ КТ являются высокая информативность, широкий захват различных анатомических областей и возможность визуализировать артерии различного калибра, а также низкая лучевая нагрузка, позволяющая выполнять это исследование у лиц молодого возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря современным лучевым методикам визуализации сосудов, диагностика артериита Такаюсу возможна не только в его активную фазу, но и на ранней стадии развития. Учитывая специфику заболевания (поражение различных отделов аорты), в процессе верификации характерных изменений в стенке сосудов необходимо отдавать предпочтение современным и информативным методам диагностики. При этом нужно учитывать и безопасность, и специфичность, и инвазивность исследования. Анализ современных литератур-

ных данных показывает, что применение ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ в сочетании с КТ повышает точность обнаружения анатомической локализации поражения стенки сосуда. Технические преимущества

ПЭТ КТ позволяют проводить оптимальную диагностику артериита Такаясу, мониторинг активности заболевания и оценку прогрессирования повреждения магистральных сосудов.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Saadoun D., Bura-Riviere A., Comarmond C. et al.; Collaborators. French recommendations for the management of Takayasu's arteritis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16(Suppl 3): 311. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01922-1>.
2. Бородина И.Э., Попов А.А., Шардина Л.А. с соавт. Артериит Такаясу, диагностика и информированность врачей о заболевании. *Медицинский алфавит.* 2019; 2(37): 29–33. [Borodina I.E., Popov A.A., Shardinina L.A. et al. Assessment of outpatient primary care physicians' awareness of Takayasu arteritis. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2019; 2(37): 29–33 (In Russ.)]. [https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37\(412\)-29-33](https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37(412)-29-33). EDN: ZIEZRE.
3. Brunner J., Feldman B.M., Tyrrell P.N. et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49(10): 1806–14. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq167>.
4. Грабовый Д.А., Джинибалаева Ж.В., Адонина Е.В., Дупляков Д.В. Артериит Такаясу у пациента с подозрением на острый коронарный синдром – обзор литературы и клинический случай. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(S1): 74–80. [Graboviy D.A., Dzhinibalaeva J.V., Adonina E.V., Duplyakov D.V. Takayasu's arteritis in a patient with suspected acute coronary syndrome – a literature review and a case report. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(S1): 74–80 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4345>. EDN: YJDRCR.
5. Alnabwani D., Patel P., Kata P. et al. The epidemiology and clinical manifestations of Takayasu arteritis: A descriptive study of case reports. *Cureus.* 2021; 13(9): e17998. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.17998>.
6. Onen F., Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *Presse Med.* 2017; 46(7–8 Pt 2): e197–203. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.05.034>.
7. Kim E.S.H., Beckman J. Takayasu arteritis: Challenges in diagnosis and management. *Heart.* 2018; 104(7): 558–65. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310848>.
8. Danda D., Manikuppam P., Tian X., Harigai M. Advances in Takayasu arteritis: An Asia Pacific perspective. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 952972. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.952972>.
9. Mason J.C. Takayasu arteritis – advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(7): 406–15. <https://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.82>.
10. Заднепровская В.В., Сушкова А.В. Вопросы диагностики неспецифического аортоартериита. *Клиническая физиология кровообращения.* 2019; 16(2): 140–147. [Zadneprovskaya V.V., Sushkova A.V. Questions of diagnosis of nonspecific aortoarteritis. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Circulation.* 2019; 16(2): 140–147 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.24022/1814-6910-2019-16-2-140-147>. EDN: RRSOIG.
11. Tombetti E., Mason J.C. Application of imaging techniques for Takayasu arteritis. *Presse Med.* 2017; 46(7–8 Pt 2): e215–23. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.03.022>.
12. Barra L., Kanji T., Malette J., Pagnoux C. Imaging modalities for the diagnosis and disease activity assessment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018; 17(2): 175–87. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.021>.
13. Betrains A., Blockmans D. Diagnostic approaches for large vessel vasculitides. *Open Access Rheumatol.* 2021; 13: 153–65. <https://dx.doi.org/10.2147/OARRR.S282605>.
14. Slart R.H.J.A.; Writing group; Reviewer group; Members of EANM Cardiovascular; Members of EANM Infection & Inflammation; Members of Committees, SNMMI Cardiovascular; Members of Council, PET Interest Group; Members of ASNC; EANM Committee Coordinator. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: Joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45(7): 1250–69. <https://dx.doi.org/10.1007/s00259-018-3973-8>.
15. Басек И.В., Березкина Н.Н. Роль МСКТ-ангиографии в диагностике артериита Такаясу. *Клиническое наблюдение. Трансляционная медицина.* 2018; 5(6): 51–57. [Basek I.V., Berezkina N.N. The role of MDCT angiography in the diagnosis of Takayasu arteritis. Case report. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine.* 2018; 5(6): 51–57 (In Russ.)]. EDN: YXHYTB.
16. Khandelwal N., Kalra N., Garg M.K. et al. Multidetector CT angiography in Takayasu arteritis. *Eur J Radiol.* 2011; 77(2): 369–74. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.08.001>.
17. Kim S.Y., Park J.H., Chung J.W. et al. Follow-up CT evaluation of the mural changes in active Takayasu arteritis. *Korean J Radiol.* 2007; 8(4): 286–94. <https://dx.doi.org/10.3348/kjr.2007.8.4.286>.
18. Kissin E.Y., Merkel P.A. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16(1): 31–37. <https://dx.doi.org/10.1097/00002281-200401000-00007>.
19. Dammacco F., Cirulli A., Simeone A. et al. Takayasu arteritis: A cohort of Italian patients and recent pathogenetic and therapeutic advances. *Clin Exp Med.* 2021; 21(1): 49–62. <https://dx.doi.org/10.1007/s10238-020-00668-7>.
20. Громов А.И., Буйлов В.М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГОЭТАР-Медиа. 2011; 544 с. [Gromov A. I., Bujlov V. M. Radiation diagnostics and therapy in urology: National manual. Moscow: GEOTAR-Media. 2011; 544 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-2018-8.
21. Alibaz-Oner F., Aydin S.Z., Direskeneli H. Recent advances in Takayasu's arteritis. *Eur J Rheumatol.* 2015; 2(1): 24–30. <https://dx.doi.org/10.5152/eurjrheumatol.2015.0060>.
22. Fuchs M., Briel M., Daikeler T. et al. The impact of ¹⁸F-FDG PET on the management of patients with suspected large vessel vasculitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39(2): 344–53. <https://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1967-x>.
23. Tso E., Flamm S.D., White R.D. et al. Takayasu arteritis: Utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(6): 1634–42. <https://dx.doi.org/10.1002/art.10251>.
24. Yamada I., Nakagawa T., Himeno Y. et al. Takayasu arteritis: Diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging.* 2000; 11(5): 481–87. [https://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1522-2586\(200005\)11:5<481::aid-jmri3>3.0.co;2-4](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1522-2586(200005)11:5<481::aid-jmri3>3.0.co;2-4).

25. Смитиенко И.О., Атыасова Е.В., Новиков П.И. Методы визуализации сосудистого воспаления при артериите Такаясусу. *PMЖ*. 2017; 25(7): 442–445. [Smitienko I.O., Atyasova E.V., Novikov P.I. Imaging techniques for vascular inflammation in Takayasu's arteritis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2017; 25(7): 442–445 (In Russ.). EDN: ZJEBNH.
26. Ройтберг Г.Е., Анисеева О.Ю. Роль ПЭТ-КТ в выборе тактики лечения при раке поджелудочной железы: клиническое наблюдение. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020; 1(4): 54–60. [Roitberg G.E., Aniseeva O.Yu. PET-CT monitoring in the treatment of pancreatic cancer. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = South Russian Journal of Cancer*. 2020; 1(4): 54–60 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-7>. EDN: LNIBJF.
27. Асланиди И.П., Манукова В.А., Мухортова О.В. с соавт. Позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой в оценке эффективности лечения гигантоклеточного артериита и артериита Такаясусу. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2017; 18(4): 380–90. [Aslanidi I.P., Manukova V.A., Mukhortova O.V. et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in monitoring of therapy effectiveness in large vessel vasculitides. *Byulleten' Nauchnogo tsentra serdechno-sosudistoy khirurgii imeni A.N. Bakuleva RAMN = Bulletin of the Scientific Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev of RAMS*. 2017; 18(4): 380–90 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.24022/1810-0694-2017-18-4-380-390>. EDN: YTVLWH.
28. Quinn K.A., Rosenblum J.S., Rimland C.A. et al. Imaging acquisition technique influences interpretation of positron emission tomography vascular activity in large-vessel vasculitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50(1): 71–76. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.07.008>.
29. Lensen K.D., Comans E.F., Voskuyl A.E. et al. Large-vessel vasculitis: Interobserver agreement and diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET/CT. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 914692. <https://dx.doi.org/10.1155/2015/914692>.
30. de Leeuw K., Bijl M., Jager P.L. Additional value of positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with large vessel vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22(6 Suppl 36): S21–26.
31. Galli E., Muratore F., Mancuso P. et al. The role of PET/CT in disease activity assessment in patients with large vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022; 61(12): 4809–16. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac125>.
32. Cheng Y., Lv N., Wang Z. et al. 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: A meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31(1 Suppl 75): S22–S27.
33. Soussan M., Nicolas P., Schramm C. et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: A systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(14): e622. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000622>.
34. Karapolat I., Kalfa M., Keser G. et al. Comparison of F18-FDG PET/CT findings with current clinical disease status in patients with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31(1 Suppl 75): S15–21.
35. Tezuka D., Haraguchi G., Ishihara T. et al. Role of FDG PET-CT in Takayasu arteritis: Sensitive detection of recurrences. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(4): 422–29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.01.013>.

Поступила/Received: 21.01.2023

Принята в печать/Accepted: 21.06.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Григорий Ефимович Ройтберг, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины факультета ДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель АО «Медицина» (Клиника академика Ройтберга). Адрес: 125047, г. Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, д. 10. E-mail: contact@medicina.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>

Иван Викторович Низиенко, врач-рентгенолог АО «Медицина» (Клиника академика Ройтберга). Адрес: 125047, г. Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, д. 10

Оксана Евгеньевна Платонова, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики высшей категории, главный врач диагностического отделения АО «Медицина» (Клиника академика Ройтберга). Адрес: 125047, г. Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, д. 10

ABOUT THE AUTHORS:

Grigory E. Roitberg, MD, professor, academician of RAS, head of the Department of therapy, general medical practice and nuclear medicine of the Faculty of additional professional education, N.I. Pirogov Russian National Research University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of JSC «Meditsina» (Clinic of Academician Roitberg). Address: 125047, Moscow, 10 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane. E-mail: contact@medicina.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>

Ivan V. Nizienko, radiologist at JSC «Meditsina» (Clinic of Academician Roitberg). Address: 125047, Moscow, 10 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane

Oksana E. Platonova, PhD in Medical Sciences, doctor of ultrasound diagnostics of the highest category, chief physician of the Department of diagnostics of JSC «Meditsina» (Clinic of Academician Roitberg). Address: 125047, Moscow, 10 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane

© Коллектив авторов, 2023

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ»

УЧАСТНИКИ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ:

А.И. МАРТЫНОВ, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ)

А.Г. МАЛЯВИН, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России по Центральному федеральному округу, генеральный секретарь РНМОТ

Е.А. ЛУКИНА, д.м.н., профессор, зав. отделением орфанных заболеваний, врач-гематолог высшей категории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

Н.И. СТУКЛОВ, д.м.н., профессор, врач-гематолог, руководитель курса гематологии кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

О.В. ХЛЫНОВА, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, врач-гастроэнтеролог, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, врач высшей категории

М.А. ВИНОГРАДОВА, к.м.н., врач-гематолог, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член Европейской гематологической ассоциации (EHA), Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH), Американского общества гематологов (ASH)

Т.П. ЗЕФИРОВА, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

При поддержке: Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов» (РНМОТ).

Ключевые слова: железодефицитная анемия, латентный дефицит железа, препараты железа.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.И. Мартынов, А.Г. Малявин, Е.А. Лукина, Н.И. Стуклов, О.В. Хлынова, М.А. Виноградова, Т.П. Зефирова. Резолюция Совета экспертов «Железодефицитная анемия». Терапия. 2023; 9(5): 142–147.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.142-147>

RESOLUTION OF THE EXPERT COUNCIL «IRON-DEFICIENCY ANEMIA»

PARTICIPANTS OF THE EXPERT COUNCIL:

MARTYNOV A.I., MD, professor, academician of RAS, professor of the Department of hospital therapy No. 1 of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, president of Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RSMSIM)

MALYAVIN A.G., MD, professor, professor of the Department of phthysiology and pulmonology of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, chief freelance pulmonologist of the Ministry of Healthcare of Russia in the Central Federal District, secretary general of RSMSIM

LUKINA E.A., MD, professor, head of the Department of orphan diseases, hematologist of the highest category of National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Healthcare of Russia

STUKLOV N.I., MD, professor, hematologist, head of the course of hematology of the Department of hospital therapy with courses of endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics of the Faculty of medicine of Peoples' Friendship University of Russia

KHLYNOVA O.V., MD, professor, corresponding member of RAS, gastroenterologist, head of the Department of hospital therapy of Academician E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, doctor of the highest category

VINOGRADOVA M.A., PhD in Medical Sciences, hematologist, associate professor of the Department of hematology and transfusiology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, member of European Hematology Association (EHA), International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH), American Society of Hematology (ASH)

ZEFIROVA T.P., MD, professor of the Department of obstetrics and gynecology No. 1 of Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia

With the support of: Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine [RSMSIM].

Key words: iron-deficiency anemia, latent iron deficiency, iron replacement therapy.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Martynov A.I., Malyavin A.G., Lukina E.A., Stuklov N.I., Khlynova O.V., Vinogradova M.A., Zefirova T.P. Resolution of the Expert council «Iron-deficiency anemia».

Therapy. 2023; 9(5): 142–147.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.142-147>

22 марта 2023 г. под эгидой Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) состоялся Экспертный совет, посвященный обсуждению актуальных вопросов распространенности, диагностики и принципов лечения железодефицитных состояний среди граждан России. Целью мероприятия стало обсуждение проблемы недостатка железа и фолиевой кислоты в России, современного состояния юридической базы подходов к терапии для врачей разных специальностей первичного поликлинического звена, актуальные данные о новых возможностях в диагностике и лечении данных дефицитарных состояний.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), анемией болеют около 2 млрд человек в мире, а латентный дефицит железа (ЛДЖ) отмечается у 3,6 млрд населения [1]. В статистическом сборнике «Здравоохранение в России: статистический сборник (2021)» [2] указано, что в 2020 г. анемия (все ее виды) зарегистрирована у 1406,8 тыс. человек, из них у 438,9 тыс. человек этот диагноз установлен впервые. Данные обследования более 8 тыс. взрослых пациентов амбулаторного звена показали, что у женщин анемия встречалась в 12–13% случаев, причем у женщин в возрасте 40–49 лет ее частота достигала 21–22%, у мужчин – 2,8–5,6% с пиком до 21% в возрасте 60–69 лет [3]. Согласно информации ВОЗ, каждая пятая небеременная женщина репродуктивного возраста страдает железодефицитной анемией (ЖДА) [3].

По результатам проведенных в ходе совещания научных докладов и дискуссии эксперты пришли к общему мнению по следующим пунктам.

1. Существует проблема оценки распространенности в России железодефицитных состояний и недостатка фолиевой кислоты.

Диагностика ЖДА и ЛДЖ в нашей стране признана экспертами недостаточной в связи с неспе-

цифическими проявлениями этих состояний, что ограничивает своевременное обращение пациентов за медицинской помощью. Немаловажно, что врачи первичного звена имеют образовательные пробелы в диагностике и лечении ЖДА и ЛДЖ. В настоящее время отсутствуют рекомендации по эффективной маршрутизации пациентов с ЖДА и ЛДЖ.

По мнению экспертов, высокой распространенности ЖДА в России способствуют следующие факторы:

- низкий социально-экономический статус большой доли населения, связанный с недостаточным потреблением продуктов питания, богатых железом;
- низкая осведомленность населения о проблемах дефицита железа;
- отсутствие подготовки к беременности с позиций диагностики и устранения ДЖ.

2. Актуальные данные исследований фармакокинетики и фармакодинамики препаратов железа свидетельствуют о необходимости пересмотра подхода к терапии пациентов с ЖДА и ЛДЖ.

Препараты двухвалентного железа

В качестве стартовой терапии, согласно российским клиническим рекомендациям «Железодефицитная анемия» (2021) [4], для профилактики и лечения ЖДА следует применять пероральные формы препаратов железа. На сегодняшний день доступно много пероральных препаратов железа с различными дозами и составами: высокодозированные и низкодозированные, односоставные и комбинированные. Железо чаще всего содержится в препаратах в виде солей двухвалентного и трехвалентного железа, таких как сульфат (наиболее часто используется в клинической практике [4]), глюконат, fumarat или цитрат. Конкретные соли железа, используемые в препаратах, и их растворимость влияют на биодоступность этого микроэлемента.

Низкие дозы препаратов железа как стратегия повышения безопасности при фармакотерапии железодефицита

В соответствии с действующими российскими клиническими рекомендациями следует использовать дозы препаратов железа нижнего диапазона. Более высокие дозы потенциально усиливают побочные эффекты из-за избытка неабсорбированного железа, остающегося в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Формируется мнение, что разовая суточная доза (40–60 мг) или несколько более высокая доза в альтернирующем режиме (80–100 мг через день) является предпочтительным режимом дозирования для уменьшения побочных эффектов и оптимизации доли поглощенного элементарного железа [4, 5].

Следует отметить, что дозы, рекомендованные ВОЗ (для профилактики дефицита железа — 60 мг/сут, а для лечения ЖДА — 120 мг/сут), существенно превышают рекомендуемые диетические нормы и допустимый верхний уровень потребления железа (например, 18 и 45 мг соответственно для женщин в возрасте 19–50 лет). Относительно высокие дозы железа, рекомендуемые женщинам с дефицитом железа, могут способствовать развитию нежелательных явлений, которые часто мешают соблюдению режима лечения [6].

В некоторых исследованиях с более низкими дозами железа, меньшими чем допустимый верхний уровень, при использовании в среднем 27–38 мг железа в различных формах было установлено значительное увеличение сывороточного ферритина [6]. Также была показана эффективность и хорошая переносимость препаратов железа в дозе 80 мг, имеющих форму пролонгированного высвобождения. Железа сульфат 80 мг (Тардиферон®, компания «Пьер Фабр») продемонстрировал эффективность у пациенток с ЖДА: его применение способствует значимому улучшению гемограммы через 4 нед терапии, при этом препарат обладает хорошей переносимостью, что обеспечивает высокую приверженность пациентов терапии [7].

Согласно британским рекомендациям, беременным женщинам без анемии с высоким риском истощения запасов железа следует эмпирически назначать 40–80 мг элементарного железа 1 раз/сут или проверять сывороточный ферритин и назначать препарат железа, если уровень ферритина <30 мкг/л (класс рекомендаций/уровень доказательности — 1В) [5].

В этом аспекте препарат Ферро-Фольгамма Нео®, содержащий 114 мг железа сульфата высушенного (что эквивалентно 36,77 мг элементарного железа) в полной мере соответствует всем современным требованиям к действующим веществам и их количествам в препаратах железа [8].

Из комбинированных препаратов двухвалентного железа можно рассмотреть применение препарата

Сорбифер Дурулес. Он содержит в одной таблетке необходимую суточную дозу — 100 мг элементарного железа, а также 60 мг аскорбиновой кислоты, способствующей усилению всасывания железа [9].

Схемы назначения пероральных препаратов железа

Применение препаратов железа в низких дозах 1 раз/сут или в альтернирующем режиме имеет более высокую эффективность и меньшую частоту побочных эффектов, чем ежедневное применение препаратов железа в высоких дозах, в том числе разделенных на несколько приемов [4, 10]. Объяснение этому клиническому эффекту можно найти в современных научных данных.

Один из основных регуляторов всасываемости железа — гормон гепсидин. В физиологических условиях продукция гепсидина гепатоцитами регулируется уровнем железа в крови и степенью оксигенации ткани печени. Повышение концентрации железа в крови сопровождается повышением продукции гепсидина, что ведет к внутриклеточной секвестрации железа и, как следствие, к развитию гипоферремии.

В одной из работ был исследован широкий диапазон дозировок от 40 до 240 мг элементарного железа и их влияние на уровень гепсидина [11]. С увеличением дозы железа его фракционное всасывание снижалось ($p < 0,001$), тогда как абсолютное всасывание увеличивалось ($p < 0,001$). Шестикратное увеличение дозы железа (40–240 мг) вызвало лишь трехкратное повышение всасываемого железа (6,7–18,1 мг). Общее количество железа, всасываемого после трех доз (две утром и одна после обеда), было незначительно больше, чем после двух утренних доз. Более низкие дозы (40–80 мг) и отказ от приема дважды в день максимизируют фракционное всасывание железа.

Режим дозирования препарата Ферро-Фольгамма Нео® — 1 таблетка 1 раз/сут — является самым физиологически оправданным, с точки зрения экспертов [8].

Режим дозирования препарата Тардиферон® — 1–2 таблетки/сут при ЖДА или 1 таблетка/сут или через день для профилактики дефицита железа во время беременности [12].

Режим дозирования препарата Сорбифер Дурулес для профилактики ДЖ и лечения ЛДЖ и ЖДА зависит от различных степеней тяжести железодефицита [4, 9]:

- профилактика:
 - 1 таблетка 1 раз/сут или через день в течение 1 мес;
 - 1 таблетка 1 раз/сут 2 нед в месяц (до и во время менструации);
- ЛДЖ (E61.1):
 - 1 таблетка 1 раз/сут 1,5–2 мес до восстановления уровня ферритина;
- ЖДА (D50.0) легкой и средней тяжести:
 - 1 таблетка 1 раз/сут в течение 3–5 мес до нормализации уровня ферритина;

• ЖДА (D50.0) тяжелой степени или беременные в III триместре с ЖДА:

– трапециевидная схема: 1 таблетка 1 раз/сут в течение 5 дней, далее по 1 таблетке 2 раза/сут 1–2 мес (до нормализации гемоглобина) с возвратом на режим 1 таблетка 1 раз/сут 2–3 мес.

Формы выпуска и технологии производства препаратов железа

Результаты сравнительных клинических исследований во всех группах пациентов свидетельствуют, что у взрослых и детей различных возрастных групп с ЖДА, беременных женщин на разном сроке гестации наблюдалось большее количество нежелательных явлений при применении препаратов железа [13]. В связи с этим производители применяют различные технологические способы повышения переносимости/безопасности этой группы лекарственных средств.

Разработка лекарственных форм с модификацией скорости и места высвобождения – один из путей повышения безопасности препаратов, содержащих железо. На сегодняшний день оптимальным соотношением «эффективность/безопасность» обладают лекарственные препараты сульфата железа с модифицированным высвобождением. Постепенное высвобождение железа по мере прохождения лекарственной формы через ЖКТ, с одной стороны, уменьшает повреждающее действие препарата на слизистые оболочки и соответственно снижает частоту нежелательных явлений, с другой – способствует повышению биодоступности железа за счет увеличения площади всасывания.

При производстве препаратов железа в основном применяются матричные системы. Скорость высвобождения ионов двухвалентного железа зависит от характеристик препарата, которые определяются в том числе и используемыми вспомогательными веществами.

Лекарственная форма препарата Ферро-Фольгамма Нео® – таблетки с модифицированным высвобождением – обеспечивает послойное высвобождение активных действующих веществ непосредственно в месте начала их всасывания (фолиевая кислота – в желудке, железа сульфат – в двенадцатиперстной кишке и начальных отделах тонкой кишки) [8]. Тем самым назначение препарата Ферро-Фольгамма Нео® позволяет оптимизировать соотношение эффективности, ожидаемой от препарата, и оптимального профиля переносимости, позволяющего завершить курс лечения [14].

Сорбифер Дурулес содержит в одной таблетке необходимую суточную дозу – 100 мг элементарного железа. Препарат характеризуется удобным режимом приема (1 таблетка в день) и улучшенным всасыванием за счет комбинации 100 мг элементарного железа и 60 мг аскорбиновой кислоты. Замедленное высвобождение ионов железа

позволяет избежать его пиковых концентраций в кишечнике, что улучшает переносимость терапии. Таблетки, покрытые оболочкой, принимают внутрь, не разжевывая (таблетки нельзя делить), запивая 1/2 стакана жидкости. Технология производства препарата «Дурулес», разработанная для улучшения переносимости перорального железа, обеспечивает отсутствие воздействия железа на слизистую оболочку ротовой полости, пищевода и желудка. Активное вещество освобождается из матрикса в течение 6 ч, при этом наблюдается отсутствие пиковых концентраций железа в просвете кишечника [10]. Благодаря технологии замедленного высвобождения «Дурулес», терапия препаратом Сорбифер Дурулес хорошо переносится в 95% случаев [15].

Препараты Тардиферон® и Гино-Тардиферон® содержат компонент, который помещен в матричную структуру, с уникальным запатентованным полимерным комплексом Eudragit (RL и RS), обеспечивающим pH-независимое пролонгированное высвобождение железа в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тонкого кишечника [12, 16, 17].

3. Наличие фолиевой кислоты в составе комбинированных препаратов железа является патогенетически обоснованным.

Поскольку дефицит фолиевой кислоты нередко сопряжен с дефицитом железа, в том числе у беременных женщин, он приводит к нарушению синтеза ДНК и повышенной гибели кроветворных клеток, что в конечном итоге обуславливает неэффективный эритропоэз и анемию. Применение комбинированных препаратов железа с фолиевой кислотой, таких как Ферро-Фольгамма Нео®, Гино-Тардиферон®, позволяет повысить эффективность эритропоэза и тем самым снизить вероятность развития анемии. Кроме того, помимо обеспечения эффективности, комбинация железа и фолиевой кислоты может быть полезной по соображениям безопасности, особенно при длительном приеме. Так, показано, что фолиевая кислота способна ингибировать перегрузку печени железом, уменьшать выраженность стеатоза и воспалительных процессов в печени [18].

Таким образом, Ферро-Фольгамма Нео®, содержащий железа сульфат (37,66 мг в пересчете на элементарное железо) и фолиевую кислоту, выпускаемый в таблетках с модифицированным высвобождением и принимаемый по 1 таблетке 1 раз/сут [8] – пример лекарственного средства, которое соответствует всем современным требованиям к препаратам железа для терапии железодефицитных состояний.

Гино-Тардиферон® – таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленоч-

ной оболочкой, содержащие в составе сульфат железа и фолиевую кислоту, которая, наряду с прочим, способствует полноценному эритропоэзу [16]. Использование комбинации железа и фолиевой кислоты является рациональным способом профилактики дефицита железа и фолиевой кислоты [19].

4. Аскорбиновая кислота играет важную роль в составе комбинированных препаратов.

Аскорбиновая кислота предотвращает преобразование иона Fe^{2+} в Fe^{3+} , образуя хелатное соединение и предотвращая окисление железа в щелочной среде двенадцатиперстной кишки. Дополнительно аскорбиновая кислота может оказывать влияние на процесс входа железа в клетку и на последующий его внутриклеточный метаболизм, стимулирует синтез ферритина, подавляет распад ферритина в лизосомах клетки, снижает потери железа клетками [20].

Практические рекомендации Совета экспертов и необходимые мероприятия для актуализации темы железодефицита в России:

- организовать проведение качественных эпидемиологических исследований с целью определения распространенности ЛДЖ и масштаба этой проблемы в России и ее отдельных субъектах (со стратификацией по полу, возрасту и социально-экономическому положению). Инициировать создание общенациональной исследовательской программы лабораторной диагностики железодефицитных состояний;
- обновить клинические рекомендации и действенные алгоритмы диагностики и лечения ЖДА для врачей общей практики, терапевтов, акушеров-гинекологов и гематологов;
- совершенствовать профессиональные навыки в рамках образовательных программ повышения квалификации врачей указанных специальностей, обсуждений на конференциях, круглых столах, в публикациях медицинских научных изданий.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ивакина С.Н., Нагимова Г.М., Бакиров Б.А., Кудлай Д.А. Анализ применения железосодержащих лекарственных препаратов для лечения анемии в России. Профилактическая медицина. 2021; 24(4): 13–22. [Ivakina S.N., Nagimova G.M., Bakirov B.A., Kudlay D.A. Analysis of the iron-containing drugs' application for the treatment of anemia in Russia. Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine. 2021; 24(4): 13–22 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/profmed20212404113>. EDN: CIMMWZ.
2. Здравоохранение в России. 2021: статистический сборник. М.: Росстат. 2021; 171 с. Доступ: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf> [дата обращения – 01.06.2023]. [Healthcare in Russia. 2021: statistical compendium. Moscow: Federal State Statistics Service (Russia). 2021; 171 pp. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf> (date of access – 01.06.2023) (In Russ.)].
3. Дралкина О.М., Мартынов А.И., Байда А.П. с соавт. Резолюция экспертного совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации». Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(5): 236–241. [Drapkina O.M., Martynov A.I., Baida A.P. et al. Resolution of the expert council «Relevant issues of iron deficiency in the Russian Federation». Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19(5): 236–241 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2700>. EDN: TBBFGZ.
4. Клинические рекомендации. Железодефицитная анемия. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов, онкологов, Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 669. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1 [дата обращения – 01.06.2023]. [Clinical guidelines. Iron-deficiency anemia. National Hematological Society, National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 669. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1 (date of access – 01.06.2023) (In Russ.)].
5. Pavord S., Daru J., Prasannan N. et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol. 2020; 188(6): 819–30. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.16221>.
6. Stoffel N.U., Zeder C., Brittenham G.M. et al. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. Haematologica. 2020; 105(5): 1232–39. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2019.220830>.
7. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И. Коррекция железодефицитной анемии у беременных. Акушерство и гинекология. 2018; (8): 106–110. [Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mikhailova O.I. Correction of iron-deficiency anemia in pregnant women. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology. 2018; (8): 106–110 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.106-110>. EDN: YAHEFF.
8. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ферро-Фольгамма Нео®. РУ: ЛП-№(000586)-(РГ-РУ). Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4ab025df-3559-4e57-b90f-3bf16144be47 [дата обращения – 01.06.2023]. [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. Ferro-Folgamma Neo®. Patient information leaflet. Registration certificate: ЛП-№(000586)-(РГ-РУ). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4ab025df-3559-4e57-b90f-3bf16144be47 (date of access – 01.06.2023) (In Russ.)].
9. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сорбифер Дурулес. РУ: ЛП-№ (000080)-(РГ-РУ). Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8ba0382b-86d4-4768-8891-9c3d3dba435f [дата обращения – 01.06.2023]. [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. Ferro-Folgamma Neo®. Patient information leaflet. Registration certificate: ЛП-№(000080)-(РГ-РУ). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8ba0382b-86d4-4768-8891-9c3d3dba435f (date of access – 01.06.2023) (In Russ.)].
10. D'Adamo C.R., Novick J.S., Feinberg T.M. et al. A food-derived dietary supplement containing a low dose of iron improved markers of iron status among nonanemic iron-deficient women. J Am Coll Nutr. 2018; 37(4): 342–49. <https://dx.doi.org/10.1080/07315724.2018.1427158>.

11. Pasricha S.R., Tye-Din J., Muckenthaler M.U., Swinkels D.W. Iron deficiency. *Lancet*. 2021; 397(10270): 233–48. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32594-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32594-0).
12. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тардиферон®. РУ: ЛП-№(000332)-(ПГ-РУ). Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=49b438bb-9df9-4a79-8b07-89a5a4208c02 [дата обращения – 01.06.2023]. [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. Tardyferon®. Patient information leaflet. Registration certificate: ЛП-№(000332)-(ПГ-РУ). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=49b438bb-9df9-4a79-8b07-89a5a4208c02 [date of access – 01.06.2023] (In Russ.)].
13. Moretti D., Goede J.S., Zeder C. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015; 126(17): 1981–89. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-05-642223>.
14. Rimon E., Kagansky N., Kagansky M. et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*. 2005; 118(10): 1142–47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.065>.
15. Доброхотова Ю.Э., Каранашева А.Х. Антианемическая терапия у больных с субмукозной миомой матки после эмболизации маточных артерий. *Лечебное дело*. 2021; (4): 52–56. [Dobrochotova Yu.E., Karanashcheva A.Kh. Antianemic treatment of patients with submucosal uterine myoma after uterine artery embolization. *Lechebnoye delo = General Medicine*. 2021; (4): 52–56 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12393>. EDN: CYDKIT.
16. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гино-Тардиферон®. РУ: ЛС-000300. Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e528be41-33a0-4036-a3c3-61f4bc249b46 [дата обращения – 01.06.2023]. [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. Gyno-Tardyferon®. Patient information leaflet. Registration certificate: ЛС-000300. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e528be41-33a0-4036-a3c3-61f4bc249b46 [date of access – 01.06.2023] (In Russ.)].
17. Бертумье Д., Дюпинет П., Трануа Ф. Композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества, способ ее получения и применение. Патент №2414211. Доступ: <https://patents.google.com/patent/RU2414211C2/ru> [дата обращения – 26.06.2023]. [Berthumier D., Dupinet P., Tranou F. Composition with prolonged release of the active substance, method of its preparation and use. Patent №2414211. URL: <https://patents.google.com/patent/RU2414211C2/ru> (date of access – 26.06.2023) (In Russ.)].
18. Лебедев В.В., Демихов В.Г., Дмитриев А.В. с соавт. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов двух- и трехвалентного железа для лечения железодефицитной анемии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016; 15(4): 5–12. [Lebedev V.V., Demikhov V.G., Dmitriev A.V. et al. A comparative efficacy and safety of using ferrous and ferric iron preparations for management of iron-deficiency anaemia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2016; 15(4): 5–12 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1708-2016-4-5-12>. EDN: YIJLCZ.
19. Зефирова Т.П., Мухаметова Р.Р., Хаертдинов А.Т., Гарипова Э.М. Опыт применения комбинированного препарата железа и фолиевой кислоты для коррекции латентного дефицита железа в клинической практике акушера-гинеколога. *Гинекология*. 2023; 25(2). [Zefirova T.P., Mukhametova R.R., Khaertdinov A.T., Garipova E.M. Experience in the use of a combined preparation of iron and folic acid for the correction of latent iron deficiency in the clinical practice of an obstetrician-gynecologist. *Ginekologiya = Gynecology*. 2023; 25(2) (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2023.2.202223>.
20. Lane D.J., Richardson D.R. The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: Much more than just enhanced iron absorption! *Free Radic Biol Med*. 2014; 75: 69–83. <https://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.007>.

Поступила/Received: 24.03.2023

Принята в печать/Accepted: 24.06.2023

© Коллектив авторов, 2023

НЕЙРОПАТИЯ ИНФРАПАТЕЛЛЯРНОГО НЕРВА КАК ПРИЧИНА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В ОБЛАСТИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

В.В. ЛЯЛИНА¹, Э.А. СКРИПНИЧЕНКО^{1, 2}, С.В. БОРИСОВСКАЯ^{1, 2}, В.Ю. ОКНИН³, С.Л. МИГАЧЕВ³,
З.Х. ПЛИЕВА^{3, 4}, Ф.Л. ЛАЗКО⁵, А.В. БАСКОВ⁴, Ю.А. БЕЛЫХ⁶, И.Г. НИКИТИН¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы»

³ООО «Клиника Ортоспайн», г. Москва

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

⁶ООО «Реафит», г. Обнинск



Аннотация. Нейропатия инфрапателлярного нерва (ИПН) является одной из причин хронического болевого синдрома в области коленного сустава и нередко приводит к затруднению двигательной активности и существенному снижению качества жизни пациента. Хорошо известно о возможном развитии нейропатии ИПН после хирургических операций на переднем или медиальном отделах колена. Однако список причин этого состояния не исчерпывается одними лишь ятрогенными воздействиями. Клиническая картина нейропатии ИПН в целом представлена симптоматикой мононейропатии, но при этом характеризуется значительным разнообразием проявлений. В сочетании с недостаточной информативностью инструментальных данных, диагностика нейропатии ИПН является сложной аналитической задачей для клинициста.

Ключевые слова: инфрапателлярная нейропатия, мононевриты, мононейропатии, боль в коленном суставе, гониалгия, остеоартрит коленного сустава, нейропатия коленного сустава.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.В. Лялина, Э.А. Скрипниченко, С.В. Борисовская, В.Ю. Окнин, С.Л. Мигачев, З.Х. Плиева, Ф.Л. Лазко, А.В. Басков, Ю.А. Белых, И.Г. Никитин. Нейропатия инфрапателлярного нерва как причина хронической боли в области коленного сустава.

Терапия. 2023; 9(5): 148–155.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.148-155>

INFRAPATELLAR NERVE NEUROPATHY AS A CAUSE OF CHRONIC PAIN IN KNEE JOINT AREA

LYALINA V.V.¹, SKRIPNICHENKO E.A.^{1, 2}, BORISOVSKAYA S.V.^{1, 2}, OKNIN V.YU.³, MIGACHEV S.L.³, PLIEVA Z.KH.^{3, 4}, LAZKO F.L.⁵, BASKOV A.V.⁴, BELYKH YU.A.⁶, NIKITIN I.G.¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

²V.M. Buyanov City Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow

³«Orthospine» clinic LLC, Moscow

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

⁵Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

⁶«Reafit» LLC, Obninsk

Abstract. Infrapatellar nerve neuropathy (IPNN) is one of the causes of chronic pain in the knee joint area and often leads to motor activity difficulties and significant decrease in the patient's life quality. It is well known that IPNN neuropathy may develop after the surgery on anterior or medial knee segments. However, the list of causes of this condition is not limited to iatrogenic effects alone. The clinical picture of IPNN neuropathy is generally represented by the symptoms of mononeuropathy, but it is characterized by a significant variety of clinical manifestations. In combination with insufficient information content of instrumental data, the diagnosis of IPNN neuropathy is a difficult analytical task for the clinician.

Key words: infrapatellar neuropathy, mononeurites, mononeuropathy, knee pain, gonialgia, knee joint osteoarthritis, knee joint neuropathy.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Lyalina V.V., Skripnichenko E.A., Borisovskaya S.V., Oknin V.Yu., Migachev S.L., Plieva Z.Kh., Lazko F.L., Baskov A.V., Belykh Yu.A., Nikitin I.G. Infrapatellar nerve neuropathy as a cause of chronic pain in knee joint area.

Therapy. 2023; 9(5): 148–155.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.148-155>

ВВЕДЕНИЕ: АНАТОМИЯ ИНФРАПАТЕЛЛЯРНОГО НЕРВА

Подкожный нерв ответвляется от бедренного нерва, который, в свою очередь, формируется волокнами спинальных корешков L2–L4. Покинув приводящий канал бедра, подкожный нерв разделяется на основную и поднадколенную ветви. Основная ветвь проходит вдоль переднемедиального отдела нижней конечности до области лодыжки и далее до большого пальца. Поднадколенная ветвь отделяется от подкожного нерва на уровне медиального надмыщелка бедра и образует, собственно, инфрапателлярный нерв (ИПН). Тот проходит над портняжной мышцей и распространяется подкожно на переднемедиальную поверхность коленного сустава, где вместе с ветвями латерального, среднего и медиального кожного нервов бедра образует препателлярное сплетение (рис. 1). [1, 2].

Сам ИПН имеет три ветви. Верхняя ветвь пролегает почти горизонтально ниже надколенника. Средняя ветвь отходит от верхней и располагается

по диагонали над собственной связкой надколенника. Нижняя ветвь расположена более вертикально, она опускается дистальнее и заканчивается в области бугристости большеберцовой кости [1–3]. В то же время известно, что место отхождения ИПН и его расположение относительно портняжной мышцы, а также количество ветвей ИПН и их топография характеризуются вариабельностью и несимметричностью [4–7].

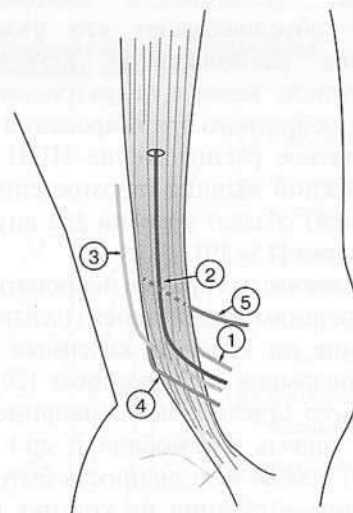
Место отхождения ИПН от подкожного нерва может располагаться как спереди от портняжной мышцы, так и позади нее (рис. 2) [4], и в этом случае дальнейший ход ИПН, как правило, пролегает над портняжной мышцей (в 67,5–73,7% случаев). Но возможно также и прохождение нерва сквозь мышцу (в 21–32,5% случаев). В редких случаях (0–5,3%) нерв может залегать под мышцей (между ней и внутренним мыщелком бедренной кости) [4, 5, 8].

Рис. 1. Анатомия инфрапателлярного нерва



Примечание: адаптировано из [2].

Рис. 2. Варианты расположения инфрапателлярного нерва относительно портняжной мышцы



Примечание: адаптировано из [4].

1 – отхождение инфрапателлярного нерва на уровне переднего края портняжной мышцы, 2 – прохождение инфрапателлярного нерва сквозь портняжную мышцу, 3 – прохождение инфрапателлярного нерва вдоль заднего края портняжной мышцы, 4 – расположение инфрапателлярного нерва над портняжной мышцей, 5 – расположение инфрапателлярного нерва под портняжной мышцей.

Как правило, ИПН имеет три ветви (70%). Однако довольно часто нерв отдает только две ветви (22,5%), а в отдельных случаях — четыре и более ветвей (7,5%) [5]. Одним из вариантов является поперечное расположение, когда ветви ИПН проходят над суставной щелью на переднелатеральную поверхность колена и не опускаются на проксимальный отдел большеберцовой кости [6].

Зоной иннервации ИПН выступают наиболее дистально расположенные участки кожи и суставной капсулы переднемедиальной области колена [3, 9]. По своей функции нерв является чувствительным [3]. Кроме того, полагают, что ИПН содержит также и проприоцептивные волокна, поскольку участвует в иннервации жировой подушки Гоффа, которая, как известно, служит важным компонентом проприоцептивной системы колена [10].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ НЕЙРОПАТИИ ИНФРАПАТЕЛЛЯРНОГО НЕРВА

Нейропатия ИПН представляет собой изолированный неврит поднадколенниковой ветви подкожного нерва [11]. Первое описание нейропатии ИПН как самостоятельного клинического состояния было представлено Р. Вартенбергом в 1954 г. Однако о возможности поражения ИПН было известно задолго до этого: появление термина «парестетическая гониалгия» относится, по-видимому, к рубежу XIX и XX в., когда локальные поражения периферических нервов активно изучались неврологами В.К. Ротом, М. Бернгардом и Ф. Франки [11, 12].

Причины формирования нейропатии ИПН разнообразны. Особенности анатомической среды ИПН обуславливают его уязвимость. Поверхностное расположение ветвей ИПН в переднем отделе колена подразумевает высокий риск разнообразного травмирования [13, 14]. А неблагоприятное расположение ИПН относительно портняжной мышцы (прохождение сквозь нее или под ней) создает условия для внутренней компрессии нерва [15–19].

Среди наиболее частых причин нейропатии ИПН, связанных с внешним воздействием, называют длительное стояние на коленях, коленный бординг в серфинге, подвывих надколенника [20], тупую травму переднего отдела колена (например, ушиб о приборную панель автомобиля и др.) [21–25]. По-видимому, особая болезненность бытовавшего ранее наказания — стояния на коленях на горе — во многом объясняется именно высокой болевой чувствительностью в этой области. Среди причин, связанных с портняжной мышцей, называют мышечную гипертрофию у бодибилдеров, тендопатию и бурсит «гусиной сумки» [20], вальгусную деформацию колена, внутреннюю торсию голени [26], а также остеоартрит коленного сустава.

Кроме того, хорошо известно, что ИПН нередко повреждается ятрогенно, при проведении хирургических вмешательств в области колена [2, 16]; первое сообщение по этому вопросу относится к 1945 г. [27]. Это осложнение нередко развивается вследствие операций на переднем или медиальном отделах коленного сустава. Частота повреждения ветвей ИПН при выполнении эндопротезирования коленного сустава достигает 77% [28], при артроскопической реконструкции менисков — 7–22% [29], при реконструкции передней крестообразной связки трансплантатом из собственной связки надколенника — 50%, из сухожилия полусухожильной мышцы — 30–77% [30–32]. Имеются сообщения о развитии нейропатии ИПН после стриппинга варикозной вены, получения трансплантата из подкожной вены, катетеризации и тромбэктомии из бедренной артерии [26], а также инъекций в коленный сустав [20]. Патоморфологической основой постхирургической нейропатии ИПН становятся формирование невромы (в случае рассечения нерва) или компрессия нерва в рубцовых тканях [33].

Также необходимо помнить о возможности развития нейропатии ИПН в рамках полинейропатий различного генеза [14]. Кроме того, некоторые авторы указывают, что во многих случаях причина развития нейропатии ИПН неизвестна [13, 15, 18].

Представленный перечень причин нейропатии ИПН демонстрирует разнообразие механизмов и уровней нервного повреждения. Непосредственное рассечение нервных волокон, внешние контузионные воздействия или внутренняя компрессия ветвей ИПН могут возникать по всему ходу ИПН, начиная с места его отхождения от подкожного нерва и до наиболее дистальных нервных окончаний. Помимо этого, повреждающее воздействие может произойти одновременно на нескольких уровнях, иметь различную кратность и продолжительность. Этим разнообразием, а также индивидуальными анатомическими особенностями ИПН, по-видимому, и объясняется довольно широкая вариабельность спектра и выраженности клинических проявлений при его нейропатии.

Нейропатия ИПН считается довольно редким состоянием, на ее долю приходится менее 1% всех болевых неврологических синдромов нижней конечности [34]. Вместе с тем существует мнение, что нейропатия ИПН является не столько редкой, сколько редко диагностируемой патологией [2]. Во многих случаях она гиподиагностируется в пользу других состояний в переднемедиальном отделе колена с похожей симптоматикой. Среди них — радикулопатия L3 [35, 36], пателлофеморальный артроз, синдром медиопателлярной складки [36], повреждение медиального мениска [37], стрессовый перелом больше-

берцовой кости [38], бурсит «гусиной» сумки [32], комплексный регионарный болевой синдром [35, 39, 40] и др. Трудности верификации нейропатии ИПН объясняют вариабельностью ее клинической картины и недостаточными возможностями объективного подтверждения [2, 16].

В настоящее время исчерпывающего описания клинической картины нейропатии ИПН, а также данных о чувствительности и специфичности характерных симптомов не представлено [2, 16, 41]. В целом клинические проявления нейропатии ИПН соответствуют общим признакам мононейропатии и представлены болевым синдромом, нарушениями чувствительности, вазомоторной симптоматикой и ограничениями двигательной активности.

Болевой синдром при нейропатии ИПН характеризуется, как правило, признаками нейропатической боли. Пациенты отмечают постоянную или приступообразную разлитую боль в переднем отделе колена [2, 14]. Возможны болезненные прострелы [18, 42], особенно при компрессии проксимальных волокон нерва [16], иррадиация боли по медиальной поверхности голени [2], а в некоторых случаях иррадиация достигает и переднелатеральной поверхности [13]. Также возможны ночные боли [43] или усиление болей ночью.

Для нейропатии ИПН характерны разнообразные парестезии в зоне иннервации этого нерва [17, 41, 44], жжение [2, 45], чувство жара [2] или холода, чувство «переполнения» в переднем отделе колена [16], «тяжести» и стягивания, покалывания, ползания, «гудения». Возможны гипестезия или онемение [2, 30, 41, 46] и гиперестезия при минимальном давлении одежды (брюки, колготы) и повязок [17, 18, 20]. Некоторые пациенты отмечают «ватность» и чувство ненадежности колена с необходимостью «тверже» наступать при ходьбе, чувство близкого, но не происходящего заклинивания в переднем отделе колена. Такие симптомы, вероятно, указывают на вовлечение проприоцептивных волокон.

В редких случаях при заболевании наблюдаются вазомоторные явления – покраснение, гипертермия кожных покровов, отечность переднего отдела коленного сустава, напоминающие воспаление [2, 44], отечность в области медиальной большеберцовой ямки [2].

Симптоматика нейропатии ИПН в целом (и в особенности боли) усиливается при обстоятельствах, вызывающих сдавление нерва портняжной мышцей или при непосредственной компрессии его ветвей в переднемедиальном отделе колена. Компрессия возникает при стоянии на коленях [2], а условия для нейромышечного конфликта создаются в ситуации максимального функционирования портняжной мышцы (положение сидя нога на ногу, плавание брассом) [47], равно как и при движениях, связан-

ных со сгибанием колена, в частности при ходьбе по ровной поверхности, по лестнице, особенно вниз, при вставании со стула, после бега, лазания и после длительного стояния [16, 18, 20].

Наряду с болями при ходьбе в случаях компрессии ИПН в месте его отхождения отмечаются также изменения паттерна походки с формированием «походки взбивалки» [16], когда при наступании в момент переноса веса колено несколько «заваливается» медиально, а при отрыве стопы голень «отлетает» латерально [48]. Возможен и другой паттерн анталгической походки – «жесткое колено», когда пациент наступает на слегка при согнутое колено и старается не сгибать его при ходьбе [2, 42, 44].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОПАТИИ ИНФРАПАТЕЛЛЯРНОГО НЕРВА

Для клинической диагностики ИПН предложены несколько тестов.

Пальпация в области медиальной большеберцовой ямки. Тест проводится в положении пациента сидя, с согнутым коленом (рис. 3). Исследователь осуществляет нажатие в области медиальной большеберцовой ямки с целью вызвать узнаваемую простреливающую боль [2]. Этот тест может быть положительным, по-видимому, только у пациентов с «классической» топографией нижней ветви ИПН.

На переднемедиальной поверхности колена могут быть выявлены еще как минимум две триггерные точки (на уровне нижнего полюса и середины медиальной поверхности надколенника) [49].

Рис. 3. Пальпация в области медиальной большеберцовой ямки



Примечание: адаптировано из [2].

Пальпация верхней триггерной точки. В области прохождения ИПН над медиальным бедренным надмышцелком (в медиальном отделе колена на расстоянии примерно 6 см проксимальнее суставной щели) осуществляется глубокая пальпация для выявления резкой болезненности [18]. Предлагается также и другой ориентир: пальпация проводится на уровне 7–7,5 см проксимальнее и на 9–10 см медиальнее верхнего полюса надколенника; появление боли в переднемедиальном отделе колена, особенно выраженной на уровне суставной щели, указывает на поражение ИПН [50].

Тесты натяжения нерва. Один из предлагаемых тестов выполняется в положении пациента лежа на здоровом боку. Исследователь располагает пораженную нижнюю конечность в позиции разгибания в тазобедренном суставе, отведения бедра и максимального сгибания колена (рис. 4). В этом положении проводится глубокая пальпация в проекции приводящего канала с целью вызвать узнаваемую боль или ее усиление либо характерные неврологические проявления [16]. Также может быть использован обратный тест Ласега: усиление боли при пронации и разгибании тазобедренного сустава в положении пациента лежа на животе [25]. Эти тесты, по-видимому, могут быть положительными в тех случаях, когда причиной нейропатии ИПН выступает нейромышечный конфликт.

Для изучения изменений чувствительности применяют оценку общей чувствительности (в том числе с помощью филаментного теста Фрая), тест

Рис. 4. Тест натяжения нерва



Примечание: адаптировано из [16].

Тинеля и оценку вибрационной чувствительности с помощью камертона.

Для выполнения теста Тинеля проводят перкусию неврологическим молоточком в переднемедиальной инфрапателлярной области колена. Тест считается положительным при появлении резкой боли или покалывания [2, 16, 41, 42]. В ряде случаев отмечается иррадиация боли в переднелатеральную область колена [13].

При оценке общей чувствительности в области иннервации ИПН могут быть выявлены анестезия, гипестезия, аллодиния [2, 16, 18, 41]. Также могут быть выявлены снижение и утрата вибрационной чувствительности.

При этом необходимо отметить, что чувствительность и специфичность указанных клинических тестов не изучалась [16].

Из инструментальных методов диагностики при подозрении на нейропатию ИПН применяют электронейромиографию [46], однако воспроизводимость этой методики, ее доступность в рутинной практике и в целом целесообразность оспариваются [2]. Визуализирующие методы (магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование) позволяют в ряде случаев обнаружить неврому или компрессию ИПН в рубцовых тканях у пациентов, перенесших его хирургическое повреждение [26, 51, 52]. В остальных случаях магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование не приносит значимой информации для подтверждения нейропатии ИПН [25].

Таким образом, диагноз нейропатии ИПН основывается на данных анамнеза и клинического осмотра [2, 16]. Кроме того, одним из рекомендованных методов является диагностическая блокада с применением анестетика или глюкокортикостероидного препарата [2, 16].

В качестве лечения нейропатии ИПН предложены локальная инъекционная терапия анестетиками и глюкокортикостероидами [2], препаратами пуповины [53], криоабляция [54, 55] и радиочастотная деструкция ИПН [56, 57], хирургическое иссечение невромы [42, 49, 58], хирургическая транслокация ИПН для устранения его компрессии портняжной мышцей [18], физиотерапия и нейродинамические упражнения [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нейропатия ИПН представляет собой гетерогенное состояние, распространенность которого, по-видимому, существенно недооценивается. Клинические проявления нейропатии ИПН отличаются полиморфизмом, что обусловлено разнообразием анатомических вариантов ИПН, повреждающих механизмов и

уровней повреждения. Наличие нейропатической боли и нарушений чувствительности в передне-медиальной области коленного сустава указывает на возможность нейропатии ИПН и требует целенаправленного клинического исследования.

Диагноз ИПН устанавливается на основании клинических данных и анамнеза. Частота встречаемости нейропатии ИПН, ее клинических вариантов и возможности объективного подтверждения патологии требуют дальнейшего изучения.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Berry M., Bannister L.H., Standring S.M. Nervous system. In: Williams PL, ed. Gray's Anatomy. 38th edition. New York: Churchill Livingstone. 1995; pp. 1279–82. [https://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214\(97\)70243-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214(97)70243-X).
2. Trescot A., Brown M.N., Karl H.W. Infrapatellar saphenous neuralgia – diagnosis and treatment. *Pain Physician*. 2013; 16(3): E315–24. <https://dx.doi.org/10.36076/ppj.2013.16/e315>.
3. Horner G., Dellon A.L. Innervation of the human knee joint and implications for surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1994; (301): 221–26. <https://dx.doi.org/10.1097/00003086-199404000-00034>.
4. Arthornthurasook A., Gaew-Im K. Study of the infrapatellar nerve. *Am J Sports Med*. 1988; 16(1): 57–59. <https://dx.doi.org/10.1177/036354658801600110>.
5. Mendes R.B., Laranja V.H.F., Mogami S.S.V. et al. Anatomical study of the infrapatellar branch of the saphenous nerve with applications to knee surgery. *Int J Morphol*. 2019; 37(4): 1258–61. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022019000401258>.
6. Mochida H., Kikuchi S. Injury to infrapatellar branch of saphenous nerve in arthroscopic knee surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1995; (320): 88–94. <https://dx.doi.org/10.1097/00003086-199511000-00015>.
7. Kerver A.L.A., Leliveld M.S., Den Hartog D. et al. The surgical anatomy of the infrapatellar branch of the saphenous nerve in relation to incisions for anteromedial knee surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95(23): 2119–25. <https://dx.doi.org/10.2106/JBJS.L.01297>.
8. Kalthur S.G., Sumalatha S., Nair N. et al. Anatomic study of infrapatellar branch of saphenous nerve in male cadavers. *Ir J Med Sci*. 2015; 184(11): 201–6. <https://dx.doi.org/10.1007/s11845-014-1087-2>.
9. Franco C.D., Buvanendran A., Petersohn J.D. et al. Innervation of the anterior capsule of the human knee. *Reg Anesth Pain Med*. 2015; 40(4): 363–68. <https://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000269>.
10. Kennedy J.C., Alexander I.J., Hayes K.C. Nerve supply of the human knee and its functional importance. *Am J Sports Med*. 1982; 10(6): 329–35. <https://dx.doi.org/10.1177/036354658201000601>.
11. Massey E.W., Dennis N.R., Bunday S. et al. Letters to the editor. *MuscleNerve*. 1981; 1(4): 80–84. <https://dx.doi.org/10.1002/mus.880040115>.
12. Wartenberg R. Digitalgia paresthetica and gonyalgia paresthetica. *Neurology*. 1954; 4(2): 106–15. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.4.2.106>.
13. Tennent T.D., Birch N.C., Holmes M.J. et al. Knee pain and the infrapatellar branch of the saphenous nerve. *J R Soc Med*. 1998; 91(11): 573–75. <https://dx.doi.org/10.1177/014107689809101106>.
14. Williamson T. Knee neuropathies. 2014. URL: <https://now.aapmr.org/knee-neuropathies/> [date of access – 01.06.2023].
15. House J.H., Ahmed K. Entrapment neuropathy of the infrapatellar branch of the saphenous nerve: A new peripheral nerve entrapment syndrome? *Am J Sports Med*. 1977; 5(5): 217–24. <https://dx.doi.org/10.1177/036354657700500509>.
16. Porr J., Chrobak K., Muir B. Entrapment of the saphenous nerve at the adductor canal affecting the infrapatellar branch – a report on two cases. *J Can Chiropr Assoc*. 2013; 57(4): 341–49.
17. Medscape. Hollis M.H. Nerve entrapment syndromes of the lower extremity clinical presentation. 2021. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/2225774-clinical#b1> [date of access – 01.06.2023].
18. Hosahalli G., Sierakowski A., Venkatramani H., Raja Sabapathy S. Entrapment neuropathy of the infrapatellar branch of the saphenous nerve: Treated by partial division of Sartorius. *Indian J Orthop*. 2017; 51(4): 474–76. <https://dx.doi.org/10.4103/0019-5413.209954>.
19. Le Corroller T., Lagier A., Pirro N., Champsaur P. Anatomical study of the infrapatellar branch of the saphenous nerve using ultrasonography. *Muscle Nerve*. 2011; 44(1): 50–54. <https://dx.doi.org/10.1002/mus.22004>.
20. Boon, A.J., Dib, M.Y. Peripheral nerve entrapment and compartment syndromes of the lower leg. In: Herring, S., Akuthota, V. (eds). *Nerve and Vascular Injuries in Sports Medicine*. New York: Springer. 2009; pp. 139–59. https://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-76600-3_10. ISBN: 978-0-387-76599-0.
21. Darche J.-P., Vopat L., Smith D. et al. Chronic anterior knee pain in a wrestling athlete from a neuroma of the infrapatellar branch of the saphenous nerve. *Kans J Med*. 2020; 13: 79–80.
22. Gordon G.C. Traumatic prepatellar neuralgia. *J Bone Joint Surg Br*. 1952; 34-B(1): 41–44. <https://dx.doi.org/10.1302/0301-620x.34b1.41>.
23. Harris J.D., Fazalare J.J., Griesser M.J., Flanigan D.C. Infrapatellar branch of saphenous neurectomy for painful neuroma: A case report. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2012; 41(1): 37–40.
24. Ikpeke J.O., Gray C. Traumatic prepatellar neuralgia. *Injury*. 1995; 26(4): 225–29. [https://dx.doi.org/10.1016/0020-1383\(95\)00004-5](https://dx.doi.org/10.1016/0020-1383(95)00004-5).
25. Pendergrass T.L., Moore J.H. Saphenous neuropathy following medial knee trauma. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2004; 34(6): 328–34. <https://dx.doi.org/10.2519/jospt.2004.1269>.
26. Damarey B., Demondion X., Wavreille G. et al. Imaging of the nerves of the knee region. *Eur J Radiol*. 2013; 82(1): 27–37. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.04.035>.
27. Abbott L.C., Carpenter W.F. Surgical approaches to the knee joint. *J Bone Joint Surg Am*. 1945; 27: 277–310.
28. Kachar S.M., Williams K.M., Finn H.A. Neuroma of the infrapatellar branch of the saphenous nerve: a cause of reversible knee stiffness after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2008; 23(6): 927–30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2007.07.019>.
29. Dunaway D.J., Steensen R.N., Wiand W., Dopirak R.M. The sartorial branch of the saphenous nerve: Its anatomy at the joint line of the knee. *Arthroscopy*. 2005; 21(5): 547–51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2005.02.019>.
30. Figueroa D., Calvo R., Vaisman A. et al. Injury to the infrapatellar branch of the saphenous nerve in ACL reconstruction with the hamstrings technique: Clinical and electrophysiological study. *Knee*. 2008; 15(5): 360–63. <https://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2008.05.002>.

31. Kartus J., Movin T., Karlsson J. Donor-site morbidity and anterior knee problems after anterior cruciate ligament reconstruction using autografts. *Arthroscopy*. 2001; 17(9): 971–80. <https://dx.doi.org/10.1053/jars.2001.28979>.
32. Ochiai S., Hagino T., Senga S. et al. Injury to infrapatellar branch of saphenous nerve in anterior cruciate ligament reconstruction using vertical skin incision for hamstring harvesting: Risk factors and the influence of treatment outcome. *J Orthop Surg Res*. 2017; 12(1): 101. <https://dx.doi.org/10.1186/s13018-017-0596-x>.
33. Lee M., Guyuron B. Chapter 7 – postoperative neuromas. *Nerves and Nerve Injuries*. 2015; 2: 99–112. <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802653-3.00056-7>.
34. Mumenthaler M. Some clinical aspects of peripheral nerve lesions. *Eur Neurol*. 1969; 2(5): 257–68. <https://dx.doi.org/10.1159/000113802>.
35. Ahadi T., Raisi G.R., Togha M., Nejati P. Saphenous neuropathy in a patient with low back pain. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*. 2010; 5: 2. <https://dx.doi.org/10.1186/1749-7221-5-2>.
36. Saal J.A., Dillingham M.F., Gamburd R.S., Fanton G.S. The pseudoradicular syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1988; 13(8): 926–30.
37. Espejo-Baena A., Golano P., Meschian S. et al. Complications in medial meniscus suture: A cadaveric study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2007; 15(6): 811–16. <https://dx.doi.org/10.1007/s00167-006-0096-8>.
38. Peck E., Finnoff J.T., Smith J. Neuropathies in runners. *Clin Sports Med*. 2010; 29(3): 437–57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.csm.2010.03.002>.
39. Finsterbush A., Frankl U., Mann G., Lowe J. Reflex sympathetic dystrophy of the patellofemoral joint. *Orthop Rev*. 1991; 20(10): 877–85.
40. Katz M.M., Hungerford D.S. Reflex sympathetic dystrophy affecting the knee. *J Bone Joint Surg Br*. 1987; 69(5): 797–803. <https://dx.doi.org/10.1302/0301-620x.69b5.3680346>.
41. Singh T., Kumar P. Treatment options for entrapment neuropathy of infrapatellar branch of saphenous nerve post knee arthroplasty: A case report. *Bulletin of Faculty of Physical Therapy*. 2022; [27]: 12. <https://dx.doi.org/10.1186/s43161-022-00072-0>.
42. Xiang Y., Li Z., Yu P. et al. Neuroma of the Infrapatellar branch of the saphenous nerve following total knee arthroplasty: A case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019; 20(1): 536. <https://dx.doi.org/10.1186/s12891-019-2934-0>.
43. Worth R.M., Kettelkamp D.B., Defalque R.J., Duane K.U. Saphenous nerve entrapment. A cause of medial knee pain. *Am J Sports Med*. 1984; 12(1): 80–81. <https://dx.doi.org/10.1177/036354658401200114>.
44. Мозолевский Ю.В., Баринов А.Н. Комплексное лечение тоннельных невропатий нижних конечностей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; [4]: 10–21. [Mozolevsky Yu.V., Barinov A.N. Combination treatment for tunnel neuropathies of the lower extremities. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013; [4]: 10–21 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2449>. EDN: RWLWKP.
45. Szwedowski D., Ambrozy J., Grabowski R. et al. Diagnosis and treatment of the most common neuropathies following knee injuries and reconstructive surgery – A narrative review. *Heliyon*. 2021; 7(9): e08032. <https://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08032>.
46. Bademkiran F., Obay B., Aydogdu I., Ertekin C. Sensory conduction study of the infrapatellar branch of the saphenous nerve. *Muscle Nerve*. 2007; 35(2): 224–27. <https://dx.doi.org/10.1002/mus.20682>.
47. Валериус К.-П., Франк А., Колстер Б.К. с соавт. Мышцы. Анатомия. Движения. Тестирование. Под ред. Цыкунова М.Б. М.: Практическая медицина. 2015; 432 с. [Valerius K.-P., Frank A., Colster B.K. et al. *Muscles. Anatomy. Movement. Testing*. Ed. by Tsykunov M.B. Moscow: Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine. 2015; 432 pp. [In Russ.]]. ISBN: 978-5-98811-296-9.
48. Gonzales A.S., Saber A.Y., Ampat G., Mendez M.D. Intoeing. 2023 Jan 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
49. Grabowski R., Gobbi A., Zabierek S., Domzalski M.E. Nonspecific chronic anteromedial knee pain neuroma as a cause of infrapatellar pain syndrome: Case study and literature review. *Orthop J Sports Med*. 2018; 6(1): 2325967117751042. <https://dx.doi.org/10.1177/2325967117751042>.
50. Martinelli P., Montagna P., Coccagna G. Neuropathy of the infrapatellar branch of the saphenous nerve in the differential diagnosis of knee pain. *Ital J Neurol Sci*. 1982; 2(3): 153–54. <https://dx.doi.org/10.1007/BF02043950>.
51. Yang S.R., Hirschmann M.T., Schiffmann A. et al. Diagnostics of infrapatellar saphenous neuralgia – a reversible cause of chronic anteromedial pain following knee surgery. *Eur Radiol*. 2022; 32(2): 1342–52. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-021-08184-2>.
52. Boyle J., Eason A., Hartnett N., Marks P. Infrapatellar branch of the saphenous nerve: A review. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2021; 65(2): 195–200. <https://dx.doi.org/10.1111/1754-9485.13141>.
53. Pearce B. Nonoperative treatment of recalcitrant neuritis of the infrapatellar saphenous nerve: A case series. *J Med Case Rep*. 2021; 15(1): 378. <https://dx.doi.org/10.1186/s13256-021-02912-4>.
54. Trescott A.M. Cryoanalgesia in interventional pain management. *Pain Physician*. 2003; 6(3): 345–60.
55. McLean B.C., Nguyen C.D., Newman D.P. Cryoablation of the infrapatellar branch of the saphenous nerve identified by non-invasive peripheral nerve stimulator for the treatment of non-surgical anterior knee pain: A case series and review of the literature. *Cureus*. 2020; 12(6): e8747. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.8747>.
56. Beckwith M., Cushman D., Clark T. et al. Radiofrequency ablation of the infrapatellar branch of the saphenous nerve for the treatment of chronic anterior inferomedial knee pain. *Pain Med*. 2023; 24(2): 150–57. <https://dx.doi.org/10.1093/pm/pnac108>.
57. Akbas M., Luleci N., Dere K. et al. Efficacy of pulsed radiofrequency treatment on the saphenous nerve in patients with chronic knee pain. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2011; 24(2): 77–82. <https://dx.doi.org/10.3233/BMR-2011-0277>.
58. Nahabedian M.Y., Johnson C.A. Operative management of neuromatous knee pain: Patient selection and outcome. *Ann Plast Surg*. 2001; 46(1): 15–22. <https://dx.doi.org/10.1097/0000637-200101000-00004>.

Поступила/Received: 22.01.2023

Принята в печать/Accepted: 22.06.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Вера Валерьевна Лялина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: vera_lyalina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>

Элина Альбертовна Скрипниченко, аспирант кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет

им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: elkaskrip@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>

Светлана Васильевна Борисовская, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожак-кова лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: svabor@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>

Владислав Юрьевич Окнин, д.м.н., врач-невролог клиники «Ортоспайн». Адрес: 125252, г. Москва, проезд Березовой рощи, д. 12. E-mail: voknin@gmail.com

Сергей Леонидович Мигачев, к.м.н., врач-анестезиолог клиники «Ортоспайн». Адрес: 125252, г. Москва, проезд Березовой рощи, д. 12

Зарина Хазбиевна Плиева, врач-нейрохирург клиники «Ортоспайн». Адрес: 125252, г. Москва, проезд Березовой рощи, д. 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1297-1616>

Федор Леонидович Лазко, д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов». Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: fedor-lazko@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>

Андрей Владимирович Басков, д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125047, г. Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16 E-mail: abaskov@mail.ru

Юрий Александрович Белых, физический реабилитолог, руководитель компании ООО «Реафит». Адрес: 249034, Калужская область, г. Обнинск, Проспект Маркса, д. 51. E-mail: 3456275@gmail.com

Игорь Геннадиевич Никитин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

ABOUT THE AUTHORS:

Vera V. Lyalina, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov 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 Ostrovityanova Str. E-mail: vera_lyalina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>

Elina A. Skripnichenko, postgraduate student of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov 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 Ostrovityanova Str. E-mail: elkaskrip@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>

Svetlana V. Borisovskaya, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov 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 Ostrovityanova Str. E-mail: svabor@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>

Vladislav Yu. Oknin, MD, neurologist at «Orthospine» clinic. Address: 125252, Moscow, 12 Berezovoi Roshchi Drive. E-mail: voknin@gmail.com

Sergey L. Migachev, PhD in Medical Sciences, anesthesiologist at «Orthospine» clinic. Address: 125252, Moscow, 12 Berezovoi Roshchi Drive

Zarina Kh. Plieva, neurosurgeon at «Orthospine» clinic. Address: 125252, Moscow, 12 Berezovoi Roshchi Drive. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1297-1616>

Fedor L. Lazko, MD, professor of the Department of traumatology and orthopedics, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 117198, Moscow, 6 Miklukho-Maklaya Str. E-mail: fedor-lazko@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>

Andrey V. Baskov, MD, professor of the Department of neurosurgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Address: 125047, Moscow, 16 4th Tverskaya-Yamskaya Str. E-mail: abaskov@mail.ru

Yuri A. Belykh, physical rehabilitation specialist, head of «Reafit» LLC. Address: 249034, Kaluga region, Obninsk, 51 Marksa Avenue. E-mail: 3456275@gmail.com

Igor G. Nikitin, MD, professor, head of the Department of hospital therapy No. 2 of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, director of Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

©Е.В. Ших, А.А. Махова, Е.В. Красноперова, 2023

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Е.В. ШИХ, А.А. МАХОВА, Е.В. КРАСНОПЕРОВА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России [Сеченовский Университет]



Аннотация. В статье рассматриваются стратегии, позволяющие повысить переносимость пероральных препаратов железа. Основная из них – снижение однократно принимаемой дозы или переход к применению препаратов с меньшим содержанием элементарного железа, увеличение интервала между приемом лекарственного препарата, интермиттирующий режим дозирования. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, целесообразно использовать дозы препаратов железа нижнего диапазона. Более высокие дозы потенциально усиливают побочные эффекты из-за избытка неабсорбированного железа, остающегося в ЖКТ. Формируется мнение, что разовая суточная доза 40–60 мг является предпочтительной для уменьшения нежелательных эффектов и оптимизации доли поглощенного элементарного Fe. Среди двухвалентных соединений наиболее часто применяется железа сульфат, процент всасывания железа из которого наиболее высок по сравнению с другими солями этого микроэлемента. Современные лекарственные формы сульфата железа с модифицированным высвобождением обладают одновременно высокой биодоступностью и хорошей переносимостью. Пероральные препараты железа улучшают статус по гематологическим показателям, но также усиливают окислительный стресс даже у женщин с низкими запасами железа. Дефицит фолиевой кислоты способствует усугублению повреждающего действия оксидативного стресса, так как приводит к снижению продукции метионина, что влечет за собой снижение выработки природных антиоксидантов (глутатиона) и аминокислот, содержащих серу (таурина и цистеина). Прием железа в комбинации с фолиевой кислотой способствует повышению безопасности фармакотерапии за счет оптимизации деятельности антиоксидантной системы посредством регуляции транскрипции генов, связанных с окислительным стрессом в печени, активности переносчиков ионов Fe^{2+} (DMT1) и ZRT/IRT.

Ключевые слова: железа сульфат, фармакотерапия, безопасность фармакотерапии, доза препаратов железа, фолиевая кислота.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.В. Ших, А.А. Махова, Е.В. Красноперова. Современные стратегии повышения безопасности фармакотерапии железодефицитных состояний.

Терапия. 2023; 9(5): 156–164.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.156-164>

MODERN STRATEGIES FOR SAFETY OF IRON DEFICIENCY PHARMACOTHERAPY IMPROVING

SHIKH E.V., MAKHOVA A.A., KRASNOPEROVA E.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia [Sechenov University]

Abstract. The article considers strategies for improving the tolerance of oral iron preparations. The main strategy is a decrease of a single dose or a change to the use of drugs with a lower content of elemental iron, an increase in the interval between taking a drug, an intermittent dosing regimen. According to domestic clinical guidelines, it is advisable to use doses of low-range iron preparations. Higher doses potentially increase side effects due to excess unabsorbed iron remaining in the gastrointestinal tract. An opinion is being formed that a single daily dose of 40–60 mg is preferable to

reduce undesirable effects and optimize the proportion of absorbed elemental iron. Among divalent compounds, iron sulfate is most often used, the percentage of iron absorption from which is the highest comparatively to other salts of this microelement. Modern dosage forms of ferrous sulfate with modified release have both high bioavailability and good tolerability. Oral iron preparations improve hematological status but also increase oxidative stress even in female patients with low iron stores. Folic acid deficiency contributes to the aggravation of the damaging effects of oxidative stress, as it leads to a decrease of methionine production, which leads to a decrease in the production of natural antioxidants (glutathione) and sulfur-containing amino acids (taurine and cysteine). Intake of iron in combination with folic acid improves the safety of pharmacotherapy by optimizing the activity of the antioxidant system through the regulation of transcription of genes associated with oxidative stress in liver, the activity of Fe^{2+} ion carriers (DMT1) and ZRT/IRT.

Key words: ferrous sulfate, pharmacotherapy, safety of pharmacotherapy, dose of iron preparations, folic acid.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Shikh E.V., Makhova A.A., Krasnoperova E.V. Modern strategies for safety of iron deficiency pharmacotherapy improving.

Therapy. 2023; 9(5): 156–164.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.156-164>

ВВЕДЕНИЕ

До 70% пациентов, которым назначают пероральные препараты железа, сообщают о побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наиболее часто пациентов при этом беспокоят тошнота, рвота, металлический привкус во рту, боли в эпигастрии, метеоризм, запор, диарея. В результате этого снижается комплаентность пациентов, что приводит к снижению эффективности фармакотерапии [1]. В связи с этим профессиональное сообщество рассматривает ряд стратегий, которые позволяют повысить переносимость пероральных препаратов железа. Основное направление – изменение режима дозирования путем снижения однократно принимаемой дозы или переход к применению препаратов с меньшим содержанием элементарного железа, увеличение интервала между приемом лекарственного препарата, введение интермиттирующего режима дозирования. Широко применяются технологические способы повышения переносимости фармакотерапии препаратами железа в виде выпуска жидких лекарственных форм для перорального приема и/или лекарственных средств с модифицированным высвобождением, что способствует снижению повреждающего действия железа на ЖКТ [2]. Комбинированные лекарственные формы железа с фолиевой кислотой не только повышают эффективность, но и способствуют повышению безопасности фармакотерапии железодефицита [3].

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ ЖЕЛЕЗА СУЛЬФАТА

Согласно действующим клиническим рекомендациям, в качестве препаратов первой линии лечения железодефицитных состояний рассматри-

ваются лекарственные формы для перорального приема.

Терапия железодефицитных состояний заключается в применении препаратов железа в количестве, необходимом для нормализации уровня гемоглобина (у женщин – 120–140 г/л, у мужчин – 130–160 г/л) и восполнения тканевых запасов железа (ферритин сыворотки >40–60 мкг/л) [4]. Для лечения и профилактики используются пероральные препараты двухвалентного (код В03АА по АТХ-классификации) или трехвалентного железа (код В03АВ по АТХ классификации). Среди двухвалентных соединений наиболее часто применяется железа сульфат. Процент всасывания железа из сульфатных соединений наиболее высок по сравнению с другими солями железа. Систематический обзор, включивший 111 исследований с данными о 10 695 пациентах, в котором проводился анализ переносимости различных соединений Fe, показал, что частота нежелательных явлений при приеме глюконата железа составила 30,9%, сульфата железа без мукопротеозы – 32,3%, fumarата железа – 47,0%. Для сукцинилата протеина железа и глицинсульфата железа, имеющих кишечнорастворимую оболочку, частота нежелательных явлений составила 7,3 и 23,5% соответственно. Самая низкая частота побочных эффектов была установлена для сульфата железа с мукопротеозой: 4,1% для всех нежелательных явлений и 3,7% для желудочно-кишечных [5].

Высокий риск возникновения побочных эффектов, интоксикации железом при терапии содержащими его солевыми препаратами обусловлен механизмом всасывания Fe^{2+} путем пассивной диффузии. Хотя заместительная терапия дефицита железа с помощью солевых препаратов железа является достаточно эффективной, высокий риск развития тяжелых побочных реакций снижает их

терапевтические возможности. Выход из ситуации был найден в снижении дозы солевых препаратов железа, что существенно уменьшает частоту побочных явлений [6].

НИЗКИЕ ДОЗЫ КАК СТРАТЕГИЯ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА

В соответствии с рекомендацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) оптимальная доза железа для лечения железодефицитной анемии (ЖДА) составляет 120 мг/сут, для лечения латентного дефицита железа – 60 мг, для профилактики железодефицита – 30–60 мг/сут [7].

Решение коллегии Евразийской экономической комиссии «Об утверждении Руководства по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях от 14.01.2020» дает ряд важных определений и понятий, которые лежат в основе современной стратегии лекарственного обеспечения.

«Доза, не оказывающая видимого нежелательного эффекта» (No-Observed Adverse Effect Level, NOAEL) – наибольшая концентрация или количество действующего вещества, не оказавшее в эксперименте нежелательного влияния на морфологию, функционирование, рост, развитие или продолжительность жизни организма-мишени при заданных условиях экспозиции (масса активной фармацевтической субстанции в мг/кг массы тела).

«Наименьшая доза, оказывающая явный нежелательный эффект» (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL) – наименьшая концентрация или количество действующего вещества, оказавшее в эксперименте нежелательное влияние на морфологию, функционирование, рост, развитие или продолжительность жизни организма-мишени при заданных условиях экспозиции.

Для соединений железа значение NOAEL составляет от 18 до 65 мг/сут. Значение LOAEL (наименьший уровень воздействия, при котором наблюдаются нежелательные эффекты, Lowest Observable Adverse Effect Level) определено на уровне 60 мг/сут для солей железа и 70 мг/сут для других соединений [8].

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям, рекомендовано использовать дозы препаратов железа нижнего диапазона. Более высокие дозировки потенциально усиливают побочные эффекты из-за избытка неабсорбированного железа, остающегося в ЖКТ. Формируется мнение, что разовая суточная доза 40–60 мг или несколько более высокая дозировка (80–100 мг) в альтернирующем режиме (через день) является предпочтительным режимом дозирования для уменьшения побочных эффектов и оптимизации доли поглощенного элементарного железа [9, 10].

Предположение о том, что желаемый эффект может достигаться назначением препаратов с меньшим содержанием элементарного железа, что обеспечивает оптимальную биодоступность и меньший риск развития побочных эффектов, подтверждается рядом клинических испытаний. Наибольший интерес представляют результаты рандомизированного исследования, в которое вошли 90 больных ЖДА в возрасте старше 80 лет. После приема в течение 2 мес пероральных препаратов железа, содержащих 15, 50 и 150 мг элементарного железа, темпы повышения показателей гемоглобина и ферритина были примерно одинаковыми и не зависели от дозы (рис.). При этом частота побочных эффектов была значительно меньше при назначении препаратов железа с более низким содержанием элементарного железа. Так, уровень гемоглобина повысился с 10,0 до 11,3 г/дл при терапии железом в дозе 15 мг/сут и с 10,2 до 11,6 г/дл – при 150 мг/сут. Дискомфорт в животе, тошнота, рвота, изменения в опорно-

Рис. Сравнительная динамика гематологических показателей у пожилых пациентов с железодефицитной анемией при приеме различных доз сульфата железа [11]



нии кишечника и черный стул значительно чаще наблюдались при применении более высоких доз железа. Исследователи сделали вывод, что лечение низкими дозами железа эффективно у пожилых пациентов с ЖДА. Такой режим может заменить обычно используемые более высокие дозы и значительно уменьшить нежелательные явления терапии [11].

СХЕМЫ НАЗНАЧЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

В настоящее время накапливаются доказательства того, что применение препаратов железа в низких дозах короткими курсами (2 нед в месяц) или альтернирующими режимами (через день в течение месяца) имеет более высокую эффективность и меньшую частоту нежелательных явлений, чем применявшиеся ранее препараты железа в высоких дозах, в том числе в виде повторных (2–3 раза/сут) приемов [7].

Поскольку клетки кишечника ограниченно могут усваивать железо, а их обновление происходит каждые 5–6 дней, прием дозы препарата через день приводит к улучшению всасывания перорального железа, так как дает доступ к ионам металла новым эпителиальным клеткам. При снижении концентрации свободных ионов железа уменьшается риск развития оксидативного стресса. Все это также сокращает частоту и выраженность побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Проведенные в последнее время исследования абсорбции железа и влияющих на нее факторов при наличии железodefицита могут служить поводом для пересмотра традиционных схем назначения препаратов железа. Как известно, абсорбция железа регулируется белком гепсидином, продуцирующимся в печени. В исследовании Moretti D. et al. (2015) проводилась оценка абсорбции железа, меченого радиоактивным изотопом, у женщин с наличием железodefицита (ферритин менее 20 нг/мл) при отсутствии анемии на фоне приема пероральных препаратов железа в разной дозировке (от 40 до 80 мг элементарного Fe). Показано, что при более высокой дозе и частом приеме препаратов железа повышается уровень гепсидина, что ведет к снижению абсорбции железа. Повышенный уровень гепсидина сохраняется около 48 ч после однократного приема препарата железа, в связи с чем абсорбция этого микроэлемента после приема очередной дозы препарата через 1 сут снижается под влиянием еще сохраняющегося повышенного уровня гепсидина. Однако полученные данные требуют подтверждения и уточнения, поскольку исследование проводилось у женщин с наличием железodefицита без анемии, которые могут отвечать на препарат железа иначе, чем больные

с манифестной ЖДА. Тем не менее эти результаты представляются принципиально важными, поскольку могут менять парадигму режима дозирования препаратов железа (суточная доза и кратность приема) у больных ЖДА. Возможно, эффект может достигаться назначением препаратов железа с меньшим содержанием элементарного железа и с большим интервалом приема (через день), что обеспечивает оптимальную биодоступность и меньший риск развития побочных эффектов [12].

Последующие рандомизированные исследования женщин с дефицитом железа, с анемией или без нее, также задокументировали улучшение всасывания железа при дозировании через день по сравнению с ежедневным приемом. Например, в исследовании 2017 г., в котором 40 женщин были случайным образом распределены на прием железа перорально (60 мг FeSO₄) 1 раз/сут в течение 14 дней или 1 раз через день в течение 28 дней (та же кумулятивная доза), второй режим терапии приводил к большей абсорбции железа (131 против 175 мг всего). В группе, принимавшей лекарственное средство через день, наблюдалась тенденция к уменьшению тошноты; при этом частота возникновения запора в этом исследовании не оценивалась [13].

КОМБИНАЦИЯ С ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

Эффекты совместного применения железа и фолиевой кислоты, в том числе в условиях дефицита Fe, пока остаются недостаточно изученными. Интерес представляет проведенное исследование по содержанию железа в печени, почках, сердце, селезенке и поджелудочной железе у экспериментальных животных при пероральном приеме железа, фолатов и железа совместно с фолатами. Экспериментальные животные были разделены на две группы: первая группа (Д) получала рацион дефицитный по железу и фолатам (полусинтетический рацион на основе рациона AIN-93M), вторая (С) – стандартную диету (содержание железа 56 мг/кг, фолиевой кислоты – 2 мг/кг). По истечении 28 дней на втором этапе первая группа на дефицитной диете была разделена на группы животных, получавших дополнительно 150 мг железа/кг рациона (Fe); фолиевую кислоту 6 мг/кг рациона (Fol); 150 мг железа/кг и фолиевую кислоту 6 мг/кг рациона (Fe + Fol). Содержание железа в тканях определялось с помощью пламенной атомно-абсорбционной спектроскопии (атомно-абсорбционный спектрофотометр ZA3000, Хитачи, Токио, Япония; табл.) [14].

Полученные результаты продемонстрировали, что значительное влияние на принимаемой одновременно с железом фолиевой кислоты на кон-

центрацию железа в тканях печени, селезенки и поджелудочной железы было выявлено на 10-й день наблюдения и усилилось к 21-му дню. Авторы сделали вывод о влиянии фолиевой кислоты на распределение железа в организме, особенно при длительном приеме, что способствует повышению безопасности фармакотерапии препаратами железа. Повышенное накопление Fe в мягких тканях оказывает на них повреждающее действие. Избыточное накопление железа в печени ассоциировано с развитием фиброза, цирроза, а в некоторых случаях – злокачественных новообразований печени [15].

Фолиевая кислота уменьшает воспалительные процессы в печени и печеночный стеатоз [16]. При этом в случае низких концентраций фолиевой кислоты в сыворотке крови может усугубляться повреждение этого органа [17]. Fe-зависимое повреждение связано с окислительным стрессом, катализируемым железом [18].

Ряд клинических исследований показал, что пероральные препараты железа улучшают статус пациентов по гематологическим показателям, но также усиливают окислительный стресс даже у женщин с низкими запасами железа [19, 20].

В экспериментальном исследовании Wahyuni-bowo J. et al. (2020) было выполнено изучение влияния применения комбинации железа и фолиевой кислоты в течение 20 дней на уровни метилмалонового диальдегида (МДА), глюкозы, креатинина и содержание эритроцитов. Среди экспериментальных животных контрольная группа не получала дополнительно железо и фолиевую кислоту, группа 1 получала 1,8 мг железа и 2,3 мкг фолиевой кислоты, группа 2 – 3,6 мг железа и 4,5 мкг фолиевой кислоты, группа 3 – 5,4 мг железа и 6,8 мкг фолиевой кислоты на 200 г массы тела. Максимальная доза, использованная в эксперименте, была эквивалентна обычно применяемому у беременных женщин в Индонезии дозировкам, – 200 мг сульфата железа (эквивалентно 60 мг элементарного Fe) и 400 мкг фолиевой кислоты. Уровень окислительного стресса был самым низким в группе 3, получавшей дозу, соответствующую рекомендуемой, самым высоким – в

контрольной группе (МДА $5,94 \pm 0,71$ против $2,34 \pm 0,31$ ммоль/л; $p < 0,001$). Также в группе 3 при контрольном обследовании был выявлен самый низкий уровень креатинина, глюкозы и наибольшее число эритроцитов ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют об оптимизации деятельности антиоксидантной системы при применении комбинации железо + фолиевая кислота, что предупреждает повреждение белков, липидов, ДНК и профилактирует нарушения в работе сигнальной клеточной системы [21].

Полученные результаты, указывающие на наиболее высокий уровень МДА и глюкозы в контрольной группе, не получавшей железо и фолиевую кислоту, согласуются с ранее полученными экспериментальными данными о том, что уровень окислительного стресса и воспалительные процессы играют ключевую роль в физиологических и патофизиологических процессах, связанных с инсулинорезистентностью и прогрессированием сахарного диабета 2-го типа. Увеличение количества свободных радикалов может вызвать воспалительную реакцию с последующей миграцией и инфильтрацией макрофагов в периферические ткани, включая поджелудочную железу, печень и жировую ткань [22].

Как дефицит железа, так и перегрузка железом при длительной фармакотерапии значимо влияют на состояние антиоксидантной системы организма. Фолиевая кислота – витамин, который имеет большое значение в эпигенетических механизмах, определяющих изменения в экспрессии генов. Дефицит фолиевой кислоты способствует усугублению повреждающего действия оксидативного стресса, так как приводит к снижению продукции метионина, что, в свою очередь, влечет за собой уменьшение выработки природных антиоксидантов (глутатиона) и аминокислот, содержащих серу (таурина и цистеина). Протективный эффект фолиевой кислоты при одновременном приеме с железом ассоциирован с ее способностью регулировать транскрипцию генов, связанных с окислительным стрессом печени, активностью 5'-ампактивированной протеинкиназы (АМПК), влиянием на активность переносчиков

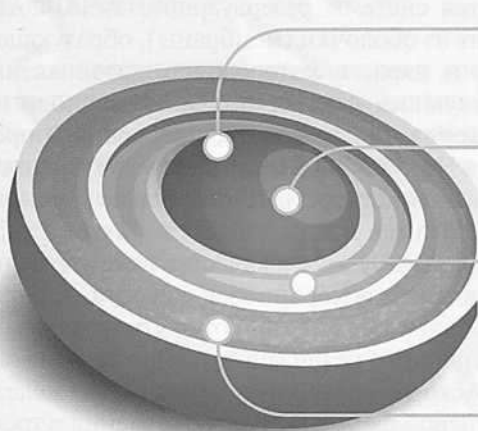
Таблица. Концентрации железа (мкг/г/сут) в тканях крыс на фоне приема железа и комбинации железа и фолиевой кислоты*

Группы	Печень	Селезенка	Поджелудочная железа	Почки	Сердце
10-й день					
Fe	1948,84±343,78	2176,46±253,42	61,48±15,44a	220,81±27,80	270,65±30,00
Fe + Fol	1100,29±369,30	1546,73±218,26	50,19±21,74	233,65±23,94	280,96±13,47
21-й день					
Fe	2417,41±680,73	3217,85±307,84	67,04±14,82	245,24±21,14	303,28±34,41
Fe + Fol	1796,61±389,38	2386,43±375,42	54,11±12,49	276,58±16,25	294,11±24,87

Примечание: * – адаптировано из [14] с изменениями.

Fe – группа животных, получавших дополнительно 150 мг железа/кг рациона; Fe + Fol – группа животных, получавших дополнительно 150 мг железа и фолиевую кислоту 6 мг/кг рациона.

Ферро-Фольгамма Нео®



ЖЕЛЕЗА СУЛЬФАТ
«Золотой» стандарт¹

АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА
Антиоксидант*

КИШЕЧНОРАСТВОРИМЫЙ СЛОЙ
Позволяет железу всасываться непосредственно в кишечнике²

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА
Стимулятор эритропоэза и гемопоэза³

**Инновационная
таблетка,
современный
подход** #, 2, 4, 5



- Отвечает современным требованиям к препаратам железа ведущих российских и мировых экспертов^{4, 6}
- Модифицированное высвобождение²
- 1 таблетка в сутки²

Краткая характеристика лекарственного препарата

Ферро-Фольгамма Нео®, 36,77 мг + 0,8 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые оболочкой.

Действующие вещества: железа сульфат + фолиевая кислота. Показания к применению: - Профилактика сочетанного дефицита железа и фолиевой кислоты в период беременности у взрослых (применение препарата не рекомендовано для первичной профилактики дефектов нервной трубки (неполное закрытие позвоночного канала) у эмбриона), - Дефицит железа и фолиевой кислоты у взрослых. **Режим дозирования и способ применения:** По 1 таблетке 1 раз в сутки. Длительность лечения следует определять индивидуально. Прием препарата следует продолжать после того, как нормализуется содержание гемоглобина, до тех пор пока дефицит железа не будет восполнен (примерно 3 месяца). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ; анемия, не вызванная дефицитом железа или фолиевой кислоты; повторные переливания крови, одновременное применение других железосодержащих лекарственных препаратов или веществ, одновременно применение димеркапрола, накопления железа в организме, нарушенный метаболизм железа, тяжелые заболевания печени и почек, оксалатный уrolитиз (см. полную характеристику). **Особые указания и меры предосторожности при применении:** Препарат следует применять с осторожностью при наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта (рикс эрозий). При нарушениях глотания возможно попадание препарата в дыхательные пути. Ввиду возможного риска изъязвления слизистой оболочки полости рта и изменения цвета зубов таблетки не следует рассасывать, жевать или держать во рту, а необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Препарат Ферро-Фольгамма Нео® содержит лактозы моногидрат и сахарозу (см. общую характеристику). **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия (см. общую характеристику лекарственного препарата).** **Беременность:** При наличии клинических показаний препарат Ферро-Фольгамма Нео® можно применять при беременности. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами:** не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **Нежелательные реакции:** очень часто: потемнение кала, не имеющее клинического значения, также часто возникают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как отсутствие аппетита, ощущение чрезмерного насыщения, раздражение желудочно-кишечного тракта, изжога, отрыжка, боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея, запор); нечасто: нарушение сна, агитация, депрессия, кожные аллергические реакции, в том числе обратимая кожная сыпь, лихенификация, эритема, кожный зуд; редко: фото-чувствительность с кожей сыпь; очень редко: анафилактический шок, бронхоспазм; частота неизвестна: анафилактические реакции, бронхоконстрикция, изъязвление полости рта, изъязвление пищевода. **Передозировка:** Высокие дозы препаратов железа токсичны и способны вызвать отравление.

См. общую характеристику лекарственного препарата. В случае подозрения на передозировку солями железа следует немедленно обратиться за медицинской помощью! **Фармакотерапевтическая группа:** железа препараты в комбинации с фолиевой кислотой, Код АТХ: В03AD03. **Срок годности:** 3 года. Перед применением препарата необходимо ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата! С общей характеристикой лекарственного препарата можно ознакомиться на сайте: <https://portal.eaeunion.org/>

* Аскорбиновая кислота предотвращает преобразование ионов Fe²⁺ в Fe³⁺. Вспомогательное вещество. При приеме препарата, содержащего 37 мг элементарного железа в виде сульфата.

В сравнении с Ферро-Фольгамма®.

1. Баренс И. И. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитных состояний: взгляд из 2022 г. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 10, № 2. С. 56-64. 2. ОХЛП Ферро-Фольгамма Нео®, РУ № ЛП-№(000586)-(П)-РУ. 3. Круглов Д. С. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения железодефицитных состояний // Научное обозрение. Медицинские науки. 2017. № 4. С. 26-41. 4. Рекомендован старт терапии с препаратов Fe (II). Snook J. et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. Gut 2021; 0: 1-22. doi:10.1136/gutjnl-2021-325210. 5. Auerbach M. Treatment of iron deficiency in adults. UpToDate, 2022. Доступ 29.10.2022. 6. Клинические рекомендации — Железодефицитная анемия — 2021-2022-2023 (09.09.2021) — Утв. Минздравом РФ.

ионов двухвалентного железа (DMT1) и ZRT/IRT-подобный белок [23, 24].

ФОРМЫ ВЫПУСКА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

Препараты Fe^{2+} для перорального приема обладают более высокой биодоступностью (30–40%) по сравнению с препаратами, содержащими Fe^{3+} , чья иодоступность составляет около 10%. Более высокая биодоступность обеспечивает более высокую клиническую эффективность препаратов Fe^{2+} : время, необходимое для нормализации уровня гемоглобина при их приеме варьирует от 2 нед до 2 мес (при использовании препаратов трехвалентного железа — в среднем 2–4 мес); насыщение депо железа — в течение 3–4 мес (против в среднем 5–7 мес у препаратов Fe^{3+}) [25, 26].

При этом результаты сравнительных клинических исследований во всех группах пациентов (взрослые и дети различных возрастных групп с ЖДА, беременные женщины на разном сроке гестации) продемонстрировали большее количество нежелательных явлений при применении препаратов двухвалентного железа [27].

В связи с этим производители применяют различные технологические способы повышения безопасности данной группы лекарственных средств. На рынке представлены жидкие лекарственные формы препаратов железа для перорального приема. В связи с тем что в них элементарное железо находится уже в растворенном состоянии, происходит равномерное распределение лекарственного средства по слизистой ЖКТ и увеличение поверхности всасывания, создаются меньшие локальные концентрации железа, достигается более плотный контакт с ворсинками кишечника, что обеспечивает наилучшую способность солевого соединения к всасыванию при минимальном повреждающем действии на ЖКТ [28].

Следующим этапом повышения безопасности препаратов, содержащих железо, стала разработка лекарственных форм с модификацией скорости и места высвобождения. На сегодняшний день оптимальным соотношением «эффективность/безопасность» обладают лекарственные препараты сульфата железа с модифицированным высвобождением. Постепенный выход железа по мере транспортировки лекарственной формы через ЖКТ, с одной стороны, уменьшает его повреждающее действие на слизистые оболочки и соответственно снижает частоту нежелательных явлений, а с другой, способствует повышению биодоступности за счет увеличения площади всасывания.

При производстве препаратов железа в основном применяются матриксные системы. Скорость высвобождения Fe^{2+} зависит от характеристик препарата, которые определяются в том числе и используемыми вспомогательными веществами. В том случае, если активное вещество высвобож-

дается путем диффузии, не всегда удается обеспечить равномерное высвобождение и поступление лекарственного средства в кровь. Более надежными являются системы резервуарного типа, которые состоят из оболочки (мембраны), образующей резервуар, и ядра, в котором находится активное действующее вещество. Такая технология используется при производстве препарата Ферро-Фольгамма Нео® (ООО Верваг Фарма, Германия).

В созданной лекарственной форме сульфат железа содержится в ядре таблетки. Также в ядре находится используемая в качестве вспомогательного компонента аскорбиновая кислота, покрытая специальной оболочкой с открытыми порами, обеспечивающими реализацию антиоксидантного эффекта. Аскорбиновая кислота защищает железо в двухвалентной форме (Fe^{2+}) от окисления в трехвалентную форму (Fe^{3+}) в щелочной среде двенадцатиперстной кишки. На ядро таблетки (содержащее сульфат железа и аскорбиновую кислоту, покрытую оболочкой) наносится изолирующий слой, затем — кишечнорастворимая оболочка из соединений акриловой кислоты, хорошо известных в фармацевтическом производстве своей пригодностью для нанесения оболочек, резистентных к кислотной среде желудка. Попадая в ЖКТ, производные акриловой кислоты образуют в кислой среде нерастворимый гелевый слой. При более высоких значениях pH (например, в слабощелочной среде) они переходят в растворимую форму, высвобождая тем самым лекарственные вещества из ядра таблетки [29].

Поверх кишечнорастворимой акриловой оболочки наносится слой, содержащий фольевую кислоту (т.е. витаминсодержащий слой). Таким образом, это соединение находится в дополнительном слое снаружи кишечнорастворимой оболочки. В комбинированных препаратах железа фольевую кислоту следует отделять от $FeSO_4$, так как птеридиновая часть фольевой кислоты имеет тенденцию образовывать комплексы с ионами металлов. Между компонентами наносится слой кишечнорастворимого покрытия, который выполняет две функции: отделяет фольевую кислоту и сульфат железа друг от друга и обеспечивает высвобождение $FeSO_4$ не в желудке, что снижает количество нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

Использование в составе вспомогательных компонентов небольшого количества аскорбиновой кислоты, покрытой оболочкой, в качестве восстанавливающего вещества (антиоксиданта) и катализатора окислительно-восстановительного процесса так же способствует снижению количества нежелательных реакций со стороны ЖКТ.

В результате лекарственные формы с модифицированным высвобождением позволяют решать все основные задачи по оптимизации фармакотерапии: изменять скорость, продолжительность и

место высвобождения лекарственного вещества, а также интенсивность терапевтического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количественный и качественный состав лекарственных препаратов железа сильно варьирует: двух- и трехвалентные соединения, высоко- и низкодозированные, односоставные и комбинированные, немедленного и модифицированного

высвобождения. Все препараты предназначены для проведения длительной заместительной терапии, в связи с чем одним из ключевых факторов ее эффективности является комплаентность пациента. Ключевые стратегии повышения безопасности фармакотерапии железодефицита обеспечивают снижение частоты и выраженности нежелательных явлений и способствуют повышению эффективности фармакотерапии железодефицитных состояний.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ших Е.В., Махова А.А., Перков А.В. с соавт. Пищевое ферментированное «железо Коджи»: технологии производства, безопасность, особенности фармакокинетики. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023; 22(1): 116–121. [Shikh E.V., Makhova A.A., Perkov A.V. et al. Food fermented Koji iron: Manufacturing techniques, safety, pharmacokinetic characteristics. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2023; 22(1): 116–121 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2023-1-116-121>. EDN: NQCTRI.]
2. Осипян Е.Э., Ших Е.В., Дроздов В.Н. Технологии пролонгированного высвобождения: влияние на эффективность и безопасность препаратов железа. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(3): 149–155. [Osipyan E.E., Shikh E.V., Drozdov V.N. Prolonged-release technologies: influence on the efficacy and safety of iron formulations. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019; 18(3): 149–155 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2019-3-149-155>. EDN: NDGKGR.]
3. Juarez-Vazquez J., Bonizzoni E., Scotti A. Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: A randomised, double blind clinical trial. *BJOG*. 2002; 109(9): 1009–14. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.01378.x>.
4. URL: <https://srhr.org/rh/article/who-recommendation-on-daily-oral-iron-and-folic-acid-supplementation-1> [date of access – 01.06.2023].
5. Cancelo-Hidalgo M.J., Castelo-Branco C., Palacios S. et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(4): 291–303. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2012.761599>.
6. Круглов Д.С. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения железодефицитных состояний. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017; (4): 26–41. [Kruglov D.S. The medicines employed for prevention and cure iron deficiency status. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki = Scientific review. Medical sciences*. 2017; (4): 26–41 (In Russ.). EDN: YFVOAP.]
7. Клинические рекомендации. Железодефицитная анемия. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов, онкологов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 669. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1 [дата обращения – 01.06.2023]. [Clinical guidelines. Iron-deficiency anemia. National Hematological Society, National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 669. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1 (date of access – 01.06.2023) (In Russ.).]
8. Hathcock J.N., Griffiths J.C. Vitamin and mineral safety. Council for Responsible Nutrition (CRN). 3rd edition. Ed. by MacKay D., Wong A., Nguyen H. URL: <https://www.crnusa.org/sites/default/files/files/resources/CRN-SafetyBook-3rdEdition-2014-fullbook.pdf> [date of access – 01.04.2023].
9. Pavord S., Daru J., Prasannan N. et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2020; 188(6): 819–30. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.16221>.
10. OStoffel N.U., Zeder C., Brittenham G.M. et al. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. 2020; 105(5): 1232–39. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2019.220830>.
11. Rimon E., Kagansky N., Kagansky M. et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*. 2005; 118(10): 1142–47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.065>.
12. Moretti D., Goede J., Zeder C. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015; 126(17): 1981–89. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-05-642223>.
13. Ruegg P. When less is really more/ETH Zurich. URL: <https://www.ethz.ch/en/news.../iron-supplementation.htm> [date of access – 01.04.2023].
14. Suliburska J., Skrypnik K., Chmurzynska A. Folic acid affects iron status in female rats with deficiency of these micronutrients. *Biol Trace Elem Res*. 2020; 195(2): 551–58. <https://dx.doi.org/10.1007/s12011-019-01888-z>.
15. Qiao Y., He H., Zhang Z. et al. Long-term sodium ferulate supplementation scavenges oxygen radicals and reverses liver damage induced by iron overloading. *Molecules*. 2016; 21(9): 1219. <https://dx.doi.org/10.3390/molecules21091219>.
16. Xia M.F., Bian H., Zhu X.P. et al. Serum folic acid levels are associated with the presence and severity of liver steatosis in Chinese adults. *Clin Nutr*. 2018; 37(5): 1752–58. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.021>.
17. Sarna L.K., Wu N., Wang P. et al. Folic acid supplementation attenuates high fat diet induced hepatic oxidative stress via regulation of NADPH oxidase. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012; 90(2): 155–65. <https://dx.doi.org/10.1139/y11-124>.
18. King S.M., Donangelo C.M., Knutson M.D. et al. Daily supplementation with iron increases lipid peroxidation in young women with low iron stores. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008; 233(6): 701–7. <https://dx.doi.org/10.3181/0708-RM-233>.
19. Tiwari A.K., Mahdi A.A., Chandyan S. et al. Oral iron supplementation leads to oxidative imbalance in anemic women: A prospective study. *Clin Nutr*. 2011; 30(2): 188–93. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2010.08.001>.
20. Tiwari A.K.M., Mahdi A.A., Mishra S. Assessment of liver function in pregnant anemic women upon oral iron and folic acid supplementation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018; 47(2): 45–49. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.11.010>.
21. Wahyubowoo J., Aziz A., Safitri E. et al. Iron-folate supplementation during pregnancy for prevent oxidative stress in pregnant rats: Level of MDA, creatinine, glucose, erythrocyte, blood pressure, body weight and number of offspring. *Pharmacog J*. 2020; 12(1): 186–91. <https://dx.doi.org/10.5530/pj.2020.12.28>.

22. Francisqueti F.V., Chiaverini L.C., Santos K.C. et al. The role of oxidative stress on the pathophysiology of metabolic syndrome. *Rev Assoc Med Bras* [1992]. 2017; 63(1): 85–91. <https://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.63.01.85>.
23. Sid V., Wu N., Sarna L.K. et al. Folic acid supplementation during high-fat diet feeding restores AMPK activation via an AMP-LKB1-dependent mechanism. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2015; 309(10): R1215–25. <https://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00260.2015>.
24. Nam H., Wang C.Y., Zhang L. et al. ZIP14 and DMT1 in the liver, pancreas, and heart are differentially regulated by iron deficiency and overload: Implications for tissue ironuptake in iron-related disorders. *Haematologica*. 2013; 98(7): 1049–57. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2012.072314>.
25. Lane D.J., Bae D.H., Merlot A.M. et al. Duodenal cytochrome B (DCYTB) in iron metabolism: An update on function and regulation. *Nutrients*. 2015; 7(4): 2274–96. <https://dx.doi.org/10.3390/nu7042274>.
26. Eady J.J., Wormstone Y.M., Heaton S.J. et al. Differential effects of basolateral and apical iron supply on iron transport in Caco-2 cells. *Genes Nutr*. 2015; 10(3): 463. <https://dx.doi.org/10.1007/s12263-015-0463-5>.
27. Лебедев В.В., Демихов В.Г., Дмитриев А.В. с соавт. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов двух- и трехвалентного железа для лечения железодефицитной анемии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(4): 5–12. [Lebedev V.V., Demikhov V.G., Dmitriev A.V. et al. A comparative efficacy and safety of using ferrous and ferric iron preparations for management of iron-deficiency anaemia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2016; 15(4): 5–12. <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1708-2016-4-5-12>. EDN: YIJLCZ.
28. Ших Е.В., Махова А.А. Клинико-фармакологические подходы к выбору препарата для профилактики и лечения железодефицита во время беременности. Фармакология и фармакотерапия. 2021; (4): 20–27. [Shikh E.V., Makhova A.A. Clinical and pharmacological approaches to the choice of a drug for prevention and treatment of iron deficiency during pregnancy. *Farmakologiya i farmakoterapiya* = *Pharmacology and Pharmacotherapy*. 2021; (4): 20–27 [In Russ.]]. https://dx.doi.org/10.46393/2713-2129_2021_4_20_26. EDN: FNCKTI.
29. Liwei J.I.N., Huangyun Q., Xiangqin G. Effect of sodium alginate type on drug release from chitosan-sodium alginate-based in situ film-forming tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2020; 21(2): 55. <https://dx.doi.org/10.1208/s12249-019-1549-y>.

Поступила/Received: 27.01.2023

Принята в печать/Accepted: 27.06.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Евгения Валерьевна Ших, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России [Сеченовский Университет]. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2. E-mail: shikh_e_v@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Анна Александровна Махова, д.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России [Сеченовский Университет]. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2. E-mail: makhova_a_a@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>

Елизавета Витальевна Красноперова, студентка ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России [Сеченовский Университет]. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2. E-mail: krasnoperova_e_v@student.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6673-5822>

ABOUT THE AUTHORS:

Evgenia V. Shikh, MD, professor, head of the Department of clinical pharmacology and propaedeutics of internal diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119991, Moscow, 8/2 Trubetskaya Str. E-mail: shikh_e_v@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Anna A. Makhova, MD, associate professor of the Department of clinical pharmacology and propaedeutics of internal diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119991, Moscow, 8/2 Trubetskaya Str. E-mail: makhova_a_a@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>

Elizaveta V. Krasnoperova, student of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119991, Moscow, 8/2 Trubetskaya Str. E-mail: krasnoperova_e_v@student.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6673-5822>

©А.Ю. Овчинников, Н.А. Мирошниченко, А.В. Бакотина, В.Н. Талалаев, 2023

БОЛЬ В ГОРЛЕ С ПОЗИЦИИ ПРАКТИКУЮЩЕГО ОТОЛАРИНГОЛОГА: СОВЕТЫ, ПОДКРЕПЛЕННЫЕ ОПЫТОМ

К.В. САВРАНСКАЯ, Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, А.В. БАКОТИНА, В.Н. ТАЛАЛАЕВ

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



Аннотация. Боль в горле – одна из самых распространенных жалоб, с которой пациенты обращаются к врачу. С такими пациентами могут столкнуться врачи разных специальностей: педиатры, терапевты, оториноларингологи и даже стоматологи. Причин, приводящих к боли в горле, множество. Врач должен выявить пациентов, которым необходимо назначение системной антибактериальной терапии, и избежать ненужного и потенциально вредного назначения лечения, сделав выбор в пользу топических препаратов. Важную роль в лечении инфекционных заболеваний горла и гортани играют препараты, содержащие лизоцим, в том числе в сложных клинических случаях, связанных с образованием микробных биопленок.

Ключевые слова: воспалительная патология полости рта и ротоглотки, боль в горле, местное лечение, лизоцим, пиридоксин.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: К.В. Савранская, Н.А. Мирошниченко, А.В. Бакотина, В.Н. Талалаев. Боль в горле с позиции практикующего отоларинголога: советы, подкрепленные опытом. Терапия. 2023; 9(5): 165–169.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.165-169>

PAIN IN THE THROAT FROM THE POSITION OF A PRACTICING OTOLARYNGOLOGIST: ADVICE JUSTIFIED BY EXPERIENCE

SAVRANSKAYA K.V., MIROSHNICHENKO N.A., BAKOTINA A.V., TALALAYEV V.N.

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

Abstract. Sore throat is one of the most common complaints for which patients apply the doctor. Such patients could be observed by doctors of different specialties: pediatricians, therapists, otorhinolaryngologists and even dentists. There are very many reasons for a sore throat. Clinician should identify patients who require systemic antibiotic therapy and avoid unnecessary and potentially harmful treatment by opting for topical remedies. An important role in the treatment of infectious diseases of the throat and larynx is played by drugs containing lysozyme, including in complex clinical cases associated with the formation of microbial biofilms.

Key words: inflammatory pathology of the oral cavity and oropharynx, sore throat, topical treatment, lysozyme, pyridoxine.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Savranskaya K.V., Miroshnichenko N.A., Bakotina A.V., Talalayev V.N. Pain in the throat from the position of a practicing otolaryngologist: Advice justified by experience. Therapy. 2023; 9(5): 165–169.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.165-169>

ВВЕДЕНИЕ

Острые инфекции глотки характеризуются дискомфортом, болью или зудом в горле, вызванным различными инфекционными причинами, включая острый фарингит, тонзиллит. Наиболее заметными среди этих симптомов являются боль в горле или боль при глотании и лихорадке. Боль в горле занимает 6-е место в списке наиболее распространенных причин посещения врачей первичного звена и составляет 2,7% всех консультаций первичной медико-санитарной помощи. Постоянная боль приводит к заметному ухудшению качества жизни, снижает работоспособность, может быть первым сигналом серьезного заболевания. Необходимо помнить, что боль в горле — не всегда патология глотки, она может быть и симптомом заболевания других органов и систем. Поэтому от врача требуется дифференциальный подход к диагностике и терапии этой проблемы.

Появление выраженного болевого синдрома при воспалительных заболеваниях глотки происходит из-за особенностей иннервации, а именно наличия на задней и боковых стенках нервного сплетения (plexus pharyngeus), обеспечивающего двигательную и чувствительную иннервацию глотки. В настоящее время продолжает регистрироваться постоянный рост числа острых респираторных инфекций вне зависимости от климатической зоны или уровня социально-экономического развития того или иного государства. Объяснить это можно тем, что происходит снижение естественной резистентности населения к инфекциям под влиянием неблагоприятных факторов, которые угнетают адаптационные возможности организма. В современном мире число стрессовых воздействий резко возросло, что в сочетании с неблагоприятными экологическими условиями влечет за собой глубокие нарушения микробного биоценоза организма. Снижение факторов общей и местной резистентности создает благоприятные условия для адгезии и последующего размножения вирулентных микроорганизмов с дальнейшим развитием воспалительного процесса в глотке. Следствием этого становится формирование дисбиоза слизистой оболочки и вторичных иммунодефицитных состояний, при которых резко снижается резистентность как к экзогенной инфекции, так и к ее эндогенным очагам [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ

Заболеваемость острыми инфекциями глотки во всем мире высока, составляя более 2 и 5% у взрослых и детей соответственно, а общее количество пациентов в этих возрастных группах, ежегодно обращающихся за лечением от фарингита, оценивается примерно в 11 и 18 млн человек. Однако

фактическое число пациентов с этой проблемой намного выше, так как значительная доля людей (более чем в 4–6 раз больше официальных показателей) с болью в горле не обращается за лечением. Сезонная изменчивость является распространенным фактором риска острых инфекций глотки, связанных с респираторными вирусами и стрептококками группой А. Люди более восприимчивы к фарингиту зимой и ранней весной. Воздействие «сезонного фактора» выступает ведущей предпосылкой к развитию острых инфекций глотки. Несмотря на то что основная причина острого фарингита, как правило, доброкачественная, а течение, как правило, мягкое, высокая частота этого заболевания серьезно влияет на общественное здравоохранение, снижая производительность труда, ложась тяжелым бременем на экономику и создавая условия для возникновения устойчивости патогенных микроорганизмов к антибиотикам.

Одна из самых часто встречаемых причин боли в горле — острый тонзиллофарингит (ОТФ), на который приходится до 30% от всех заболеваний верхних дыхательных путей. Боль в горле может иметь инфекционную или неинфекционную этиологию, хотя иногда они пересекаются. Большинство случаев ОТФ являются инфекционными, при этом в его этиологической структуре значительную долю (до 40%) составляют риновирусы и аденовирусы. Также к развитию заболевания могут быть причастны другие вирусы, включая коронавирус, вирусы гриппа, парагриппа, Эпштейна–Барр и простого герпеса. Среди бактериальных возбудителей ОТФ чаще всего (5–36%) выделяется β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА). К другим микроорганизмам, с которыми ассоциирована боль в горле, относятся *Mycoplasma pneumoniae* и *Arcanobacterium haemolyticus*. Редко этот симптом наблюдается на фоне инфекций, вызванных *Candida spp.* и другими грибами и паразитами [2, 3].

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ

При фарингоскопии наиболее типичные проявления ОТФ включают гиперемию и отек слизистой оболочки, разную степень гипертрофии лимфоидной ткани задней стенки глотки и боковых валиков глотки.

Хорошо известно, что при ОТФ бактериальная флора с легкостью присоединяется к вирусной инфекции. С другой стороны, при формировании бактериального дисбиоза с преобладанием условно-патогенной микрофлоры происходит разрушение целостности эпителия, что приводит к активации вирусных патогенов [4].

Дифференциальная диагностика этиологии развития поражений лимфоидного кольца до сих пор остается актуальной проблемой.

При вирусной и грибковой этиологии неграмотным является назначение антибактериальной терапии, поскольку она приводит к изменению микробного пейзажа и облегчает сапрофитной флоре приобретение свойств патогенности, способствует развитию антибиотикорезистентности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. До того как подтверждена этиология заболевания, при неосложненном течении острой патологии глотки следует начинать местное и системное патогенетическое и симптоматическое лечение [5]. Важно, что одно из основных требований к соответствующим препаратам — комплексное воздействие в отношении возможных возбудителей воспаления.

Симптоматические методы лечения боли в горле включают применение системных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), парацетамола, местных средств для горла и гортани (антисептиков, анестетиков, НПВП) и ряда других [6]. В свою очередь, для противомикробного лечения ОТФ, вызванного БГСА, в качестве препарата первого выбора назначается амоксициллин. У пациентов с аллергией на пенициллины альтернативой могут служить цефалоспорины, при их непереносимости — макролиды, линкозамиды и др. В отдельных клинических случаях возможно применение защищенных пенициллинов [6].

Следует помнить, что некоторые препараты, используемые для симптоматического лечения боли в горле, имеют ограниченную эффективность (например, парацетамол), могут обладать определенной токсичностью (хлоргексидин) или таить риск аллергических реакций (препараты йода) [6, 7]. При этом необоснованное назначение антибиотиков создает дополнительные риски для пациентов и способствует развитию антибиотикорезистентности [8]. Вообще, ожидания пациентов — это не действие антибиотиков, а облегчение боли. Поэтому решающее значение при боли в горле, обусловленной ОТФ, имеет выбор эффективного лечения для облегчения этого симптома с наименьшим количеством нежелательных эффектов [2]. Противомикробные препараты могут обеспечить временное облегчение состояния, но при их применении во многих случаях воспалительные заболевания глотки рецидивируют. Установлено, что причиной таких рецидивирующих инфекций выступают микроорганизмы, которые нередко создают биопленки в лакунах небных миндалин и на слизистой оболочке глотки. Биопленки представляют собой систематизированные сообщества микроорганизмов, встроенных в гидратированный матрикс внеклеточных полимерных веществ (ВПВ), вызывающих разнообразные персистирующие инфекции [9].

О РОЛИ БИОПЛЕНК В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Формирование биопленки является доисторической прокариотической стратегией выживания и роста микроорганизма в антагонистических условиях посредством создания микробных сообществ. Обычно считается, что образование биопленки происходит в четыре основных этапа: 1) прикрепление бактерий к поверхности слизистых оболочек; 2) образование микроколоний; 3) созревание биопленки; 4) отделение (также называемое расселением) бактерий, которые затем могут колонизировать новые области [10]. Бактерии, обнаруженные внутри биопленок, имеют свойства, отличные от свободно плавающих (планктонных) бактерий тех же классов, и обладают очень высоким уровнем устойчивости к традиционно используемым противомикробным средствам, биоцидам и антисептикам, а также к иммунному ответу хозяина [11]. Бактериальные клетки, находящиеся в самых внешних частях биопленки, более уязвимы перед иммунитетом хозяина и противомикробными препаратами, однако обладают многочисленными защитными механизмами. Биопленка образована различными микробными сообществами, которые создают сложный трехмерный физический барьер, препятствующий диффузионному проникновению противомикробных препаратов. Метаболическая активность бактерий, находящихся во внешнем слое биопленки, изменяет локальный pH, делая его более кислым, и создает бескислородные зоны, которые способствуют деградации противомикробных средств. Биопленка также создает области, обедненные питательными веществами, которые воздействуют на микробы, переводя их в стационарную или спящую фазу, что также может способствовать развитию устойчивости патогенов к антибиотикам. Внеклеточный матрикс биопленки секретирует полимеры, которые связывают и дезактивируют противомикробные препараты, образуя «раковину» антибиотиков. Эти свойства биопленок (неадекватная диффузия питательных веществ, ограниченная передача противомикробных препаратов и изменение окружающей среды для создания более враждебной среды) в совокупности приводят к широко распространенной резистентности и толерантности микроорганизмов к антимикробным средствам [12].

Кроме того, микробы, закрепившиеся в биопленке, могут существовать даже в присутствии высоких концентраций бактерицидных противомикробных препаратов, хотя они чрезвычайно чувствительны к этим же препаратам в чашке Петри. Это сложное явление известно как «невосприимчивость биопленочных бактерий к антибиотикам», и микроорганизмы, обнаруженные в биопленках, могут быть в 500–1000 раз более устойчивы к анти-

бактериальным соединениям, чем их планктонные аналоги [13]. Взрывной рост устойчивости многих микробных штаммов к антибиотикам во всем мире заставил исследовательское и медицинское сообщество искать альтернативную стратегию лечения болезней, опосредованных биопленками.

Антимикробные молекулы должны диффундировать через матрицу биопленки, чтобы инактивировать заключенные в оболочку клетки. Чтобы это произошло, необходимо разрушить матрикс биопленки. Нужно добавить, что бесконтрольное использование антибиотиков привело в последнее время к росту фарингомикозов. И здесь на помощь практикующему врачу приходит лизоцим, который способен разрушать матрикс биопленки и к тому же обладает фунгицидными свойствами [14].

РОЛЬ ЛИЗОЦИМА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРЛА

Лизоцим служит одним из основных факторов врожденной иммунной защиты. Лизоцим (мурамидаза/гидролаза N-ацетилмураминовой кислоты) представляет собой белок, проявляющий свою ферментативную активность посредством гидролиза β-1,4-гликозидной связи между N-ацетилмураминовой кислотой (NAM) и N-ацетилглюкозамидом (NAG) — основными компонентами в полисахаридном остове пептидогликанов клеточной стенки бактерий. Расщепление этой связи приводит к изменению проницаемости клеточной стенки. Помимо бактерицидного и бактериостатического эффекта, лизоцим повышает хемотаксис, обладает противовоспалительным действием и сорбционными свойствами в

отношении микрофлоры, способствует репарации тканей, обладает свойством нейтрализовать некоторые микробные токсины, увеличивает фагоцитарную активность лейкоцитов [15].

Еще одним из несомненных плюсов лизоцима является его способность подавлять репликацию ДНК и РНК различных вирусов [16]. Мы помним, что в случае обращения пациента с болью в горле и клиническими симптомами воспаления при назначении лечения важно определиться, какой этиологический фактор послужил их причиной. С учетом этого лизоцимсодержащий препарат Лизобакт в форме таблеток для рассасывания может рассматриваться как оптимальный выбор, поскольку его можно применять и при вирусном, и при бактериальном, и даже при грибковом процессе. В случае сильной боли в горле у взрослых пациентов (старше 18 лет) рационально использовать вместо препарата Лизобакт (таблетки для рассасывания) спрей Лизобакт Комплит, который содержит цетилпиридиния хлорид, усиливающий действие лизоцима, и лидокаин, проявляющий быстрый обезболивающий (анестетический) эффект.

Добавим, что дополнительно входящий в состав препарата Лизобакт (таблетки для рассасывания) пиридоксин, благодаря защитному действию на слизистую оболочку рта, служит своего рода «терапевтическим бонусом» при лечении боли в горле.

Применение лизоцимсодержащих препаратов Лизобакт и Лизобакт Комплит при воспалительных заболеваниях глотки возможно как в качестве монотерапии, так и в дополнение к системной антибактериальной терапии для увеличения чувствительности патогенной микрофлоры к назначенным антибиотикам.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абаджиди М.А., Молодцов С.А., Ашкинази В.И., Салина Е.В. Микрофлора буккального эпителия у детей, часто болеющих респираторными инфекциями. Российский педиатрический журнал. 2002; (1): 56–58. [Abadzhide M.A., Molodtsov S.A., Ashkinazi V.I., Salina E.V. Microflora of the buccal epithelium in children with frequent respiratory infections. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal. 2002; (1): 56–58 (In Russ.).]
2. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А. Екатеринбург В.А. Современные подходы к лечению боли в горле. Медицинский совет. 2020; (6): 31–34. [Ovchinnikov A.Yu., Mirochnichenko N.A., Ekaterinchev V.A. Modern approaches to the treatment of sore throat. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020; (6): 31–34 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-31-34>. EDN: JHCVUC.
3. Андреева И.В., Стецюк О.У., Азовскова О.В., Козлов Р.С. Терапия острого тонзиллофарингита: современные рекомендации и российские особенности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013; 15(3): 198–211. [Andreeva I.V., Stetsiouk O.U., Azovskova O.V., Kozlov R.S. Treatment of acute tonsillitis/pharyngitis: Current guidelines and Russian local situation. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2013; 15(3): 198–211 (In Russ.).] EDN: RAWCSZ.
4. Гуров А.В., Юшкина М.А., Мужичкова А.В. Микробиоценоз-регулирующая терапия воспалительной патологии ротоглотки. Вестник оториноларингологии. 2021; 86(6): 51–56. [Gurov A.V., Yushkina M.A., Muzhichkova A.V. Microbiocenosis-regulating therapy of inflammatory pathology of the oropharynx. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology. 2021; 86(6): 51–56 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.17116/otorino20218606151>. EDN: HMFDDL.
5. Артюшкин С.А., Еремина Н.В. Естественные факторы защиты в лечении воспалительных заболеваний глотки и лимфаденоидного глоточного кольца. Медицинский совет. 2017; (16): 33–37. [Artyushkin S.A., Eremina N.V. Natural protective factors in therapy of inflammatory pharynx and lymphoid ring diseases. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2017; (16): 33–37 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2017-16-33-37>. EDN: ZRDSPL.
6. Клинические рекомендации. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит). Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микро-

- биологов», Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 306. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/306_2 (дата обращения – 01.06.2023). [Clinical guidelines. Acute tonsillitis and pharyngitis (acute tonsillopharyngitis). National Medical Association of Otorhinolaryngologists, Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, Union of Pediatricians of Russia, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Euro-Asian Society for Infectious Diseases. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 306. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/306_2 (date of access – 01.06.2022) [In Russ.]].
- Li S., Yue J., Dong B.R. et al. Acetaminophen (paracetamol) for the common cold in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013(7): CD008800. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008800.pub2>.
 - Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A. et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010; 340: c2096. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c2096>.
 - Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15(2): 167–93. <https://dx.doi.org/10.1128/CMR.15.2.167-193.2002>.
 - Landini P., Antoniani D., Burgess J.G., Nijland R. Molecular mechanisms of compounds affecting bacterial biofilm formation and dispersal. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2010; 86(3): 813–23. <https://dx.doi.org/10.1007/s00253-010-2468-8>.
 - Hentzer M., Givskov M. Pharmacological inhibition of quorum sensing for the treatment of chronic bacterial infections. *J Clin Invest.* 2003; 112(9): 1300–7. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI20074>.
 - Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: From the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2004; 2(2): 95–108. <https://dx.doi.org/10.1038/nrmicro821>.
 - Abu Bakar M., McKimm J., Haque S.Z. et al. Chronic tonsillitis and biofilms: A brief overview of treatment modalities. *J Inflamm Res.* 2018; 11: 329–37. <https://dx.doi.org/10.2147/JIR.S162486>. Erratum in: *J Inflamm Res.* 2018; 11: 375.
 - Marquis G., Garzon S., Strykowski H., Auger P. Cell walls of normal and lysozyme-damaged blastoconidia of *Candida albicans*: Localization of surface factor 4 antigen and vicinal-glycol staining. *Infect Immun.* 1991; 59(4): 1312–18. <https://dx.doi.org/10.1128/iai.59.4.1312-1318.1991>.
 - Калюжин О.В. Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные и иммуномодулирующие эффекты лизоцима: от механизмов к фармакологическому применению. Эффективная фармакотерапия. 2018; (14): 6–13. [Kalyuzhin O.V. Antibacterial, antifungal, antiviral and immunomodulatory effects of lysozyme: from mechanisms to pharmacological application. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2018; (14): 6–13 [In Russ.]]. EDN: UUCTTK.
 - Ibrahim H.R., Thomas U., Pellegrini A. A helix-loop-helix peptide at the upper lip of the active site cleft of lysozyme confers potent antimicrobial activity with membrane permeabilization action. *J Biol Chem.* 2001; 276(47): 43767–74. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M106317200>.

Поступила/Received: 12.11.2023

Принята в печать/Accepted: 12.06.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кристина Викторовна Савранская, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: kristina.savranskaya@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8510-3719>

Нина Александровна Мирошниченко, д.м.н., доцент, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: mirnino@yandex.ru

Анна Васильевна Бакотина, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: bakotina88@gmail.com

Владимир Николаевич Талалаев, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: 6113662@gmail.com

ABOUT THE AUTHORS:

Kristina V. Savranskaya, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of otorhinolaryngology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: kristina.savranskaya@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8510-3719>

Nina A. Miroshnichenko, MD, associate professor, professor of the Department of otorhinolaryngology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: mirnino@yandex.ru

Anna V. Bakotina, PhD in Medical Sciences, assistant of the Department of otorhinolaryngology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: bakotina88@gmail.com

Vladimir N. Talalaev, MD, professor of the Department of otorhinolaryngology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: 6113662@gmail.com

©Ю.М. Дронова, О.А. Мубаракшина, С.Ю. Чернов, 2023

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА: АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОГО И БЕЗОПАСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ю.М. ДРОНОВА, О.А. МУБАРАКШИНА, С.Ю. ЧЕРНОВ

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России



Аннотация. Существенная медико-социальная значимость заболеваний опорно-двигательного аппарата обусловлена их широкой распространенностью, выраженным отрицательным влиянием на физическое и психоэмоциональное состояние, качество жизни и трудоспособность пациентов. В практике лечения острой и подострой скелетно-мышечной боли широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Предметом серьезной озабоченности специалистов является высокая частота развития серьезных побочных реакций при системном применении этих лекарственных средств. Существует несколько направлений повышения безопасности терапии НПВП, включая использование лекарственных форм для наружного применения, которое служит одним из оптимальных подходов к снижению риска развития нежелательных побочных эффектов. Среди наружных форм НПВП особого внимания заслуживают трансдермальные пластыри, обеспечивающие точность режима дозирования, удобство применения, эффективность и безопасность терапии.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль, нестероидные противовоспалительные препараты, трансдермальные пластыри, диклофенак, кетопрофен.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ю.М. Дронова, О.А. Мубаракшина, С.Ю. Чернов. Нестероидные противовоспалительные препараты в терапии скелетно-мышечного болевого синдрома: аспекты эффективного и безопасного применения.

Терапия. 2023; 9(5): 170–178.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.170-178>

NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN MUSCULOSKELETAL PAIN SYNDROME THERAPY: ASPECTS OF THEIR EFFECTIVE AND SAFE USE

DRONOVA YU.M., MUBARAKSHINA O.A., CHERNOV S.Yu.

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Considerable medical and social significance of musculoskeletal system pathology is due to their wide prevalence, big negative impact at the physical and psycho-emotional state, quality of life and working capacity of patients. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in the treatment of acute and subacute musculoskeletal pain. The subject of serious concern of specialists is the high incidence of serious adverse reactions with the systemic use of these preparations. There are several ways to improve the safety of NSAIDs therapy, including use of dosage forms for external application, which is one of the best approaches to reduce the risk of unwanted side effects. Among the external forms of NSAIDs, transdermal patches deserve special attention. They provided the accuracy of the dosing regimen, ease of use, efficacy and safety of therapy.

Key words: musculoskeletal pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, transdermal patches, diclofenac, ketoprofen.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Dronova Yu.M., Mubarakshina O.A., Chernov S.Yu. Non-steroid anti-inflammatory drugs in musculoskeletal pain syndrome therapy: Aspects of their effective and safe use. Therapy. 2023; 9(5): 170–178.
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.5.170–178>

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания костно-мышечной системы – наиболее частые причины обращения пациентов за медицинской помощью. Примерно треть населения развитых стран испытывают болевые синдромы, обусловленные патологией опорно-двигательного аппарата. Среди них наиболее часто встречаются неспецифическая боль в нижней части спины (в 36,8% случаев), остеоартрит (19,3%), боль в области шеи (18,4%). Тупые травмы мышц и связочного аппарата тоже нередко становятся причиной острой боли. Следует отметить, что с возрастом количество пациентов с мышечно-скелетной болью неуклонно увеличивается и превышает отметку в 50% среди лиц старше 65 лет [1, 2]. При этом боли, обусловленные заболеваниями опорно-двигательного аппарата, не только нарушают качество жизни пациентов, изменяя их психическое и физическое состояние, но и выступают одной из самых распространенных причин временной и стойкой утраты трудоспособности. Таким образом, данная проблема носит не только медицинский, но и социальный характер [3].

Адекватная медицинская помощь таким пациентам должна включать комплекс лечебных мероприятий по устранению возможных причин, механизмов развития и симптомов указанных заболеваний. Важным направлением в терапии является быстрое и максимально полное купирование сопровождающего болевого синдрома.

В настоящее время существует большой арсенал лекарственных препаратов, рекомендованных к использованию у пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы. К их числу относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол, глюкокортикостероиды (ГКС), опиоидные анальгетики, топические местноанестезирующие средства, капсаицин, антидепрессанты, антиконвульсанты (габапентиноиды), а также средства адьювантной терапии – центральные миорелаксанты, хондропротекторы, витамины группы В [4]. Определение показаний для назначения каждого из них и выбор способа применения зависят от следующих факторов:

- патогенеза и характера боли (ноцицептивная, нейропатическая, дисфункциональная, смешанная);
- продолжительности (острая, подострая, хроническая), интенсивности (умеренная, интенсивная) боли;

- локализации патологического процесса (поверхностные или глубокие костно-мышечные структуры);

- фармакодинамических и фармакокинетических характеристик молекул самих лекарственных средств;

- индивидуальных особенностей пациента (возраст, физиологические состояния, сопутствующие заболевания).

Рациональный выбор лекарственного препарата должен строиться на оптимальном соотношении эффективности и безопасности его применения [5].

РОЛЬ НПВП В ТЕРАПИИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Наиболее широко применяемыми лекарственными средствами в практике лечения болевых синдромов при патологии опорно-двигательного аппарата являются НПВП. Они имеют давнюю историю применения, прочно утвердившись в клинической практике в качестве средств не только симптоматической обезболивающей, но и патогенетической терапии. В большей степени свое действие эти препараты оказывают при остром и подостром болевом синдроме, обусловленном воспалительным, дегенеративным, травматическим процессом в костно-мышечных структурах – костях, суставах, периартикулярных тканях, скелетной мускулатуре. При этих состояниях преобладает ноцицептивный (соматогенный) характер боли, такая боль четко локализована, поскольку связана с патологическим процессом, воздействующим на периферические болевые рецепторы (ноцицепторы). Главный механизм такой боли – локальное воспаление непосредственно в поврежденном костно-мышечном сегменте [6, 7].

При хронической скелетно-мышечной боли НПВП демонстрируют меньшую эффективность из-за превалирования в ней нейропатического (нейрогенного) компонента. Подходы к лечению такой боли имеют свои особенности и предусматривают комбинированное назначение НПВП с антидепрессантами и противоэпилептическими средствами (габапентиноидами) [8, 9].

Основной механизм противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего эффектов НПВП – ингибирование циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в очаге воспаления. При этом подавление циклооксигеназы 1-го типа (ЦОГ-1) сопря-

жено с риском развития нежелательных побочных реакций. Следует отметить, что своевременное ингибирование ЦОГ-2 в патологическом очаге и обусловленное этим купирование острой боли под влиянием НПВП служит эффективной мерой профилактики хронизации боли и развития торпидного болевого синдрома [10].

На сегодняшний день ассортимент НПВП достаточно обширен и включает большое количество международных наименований, многие из которых представлены десятками генериков.

В основу современной фармакодинамической классификации данных препаратов положен принцип преимущественного ингибирования ЦОГ-2 и наименьшего воздействия на ЦОГ-1, в связи с чем различают неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и 2 (ибупрофен, пелубипрофен, диклофенак, кетопрофен, декскетопрофен, напроксен, ацеклофенак, кеторолак, лорноксикам, амтолметина гуацил, индометацин и др.), умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, этодолак) и высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб, полмакоксиб). Основные отличия этих подгрупп НПВП сводятся к минимизации рисков со стороны ЖКТ в пользу двух последних [11].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НПВП СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ

При системном применении НПВП (внутрь, парентерально и ректально) необходимо учитывать возможность развития неблагоприятных побочных реакций, оценивать риски их возникновения и принимать необходимые меры профилактики.

Данные препараты могут вызывать нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсию, эрозии, язвы, кровотечения, перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ и другие. Особенно высокий риск развития гастроэнтерологических осложнений отмечается у пациентов с отягощенным анамнезом по язвенной болезни, желудочно-кишечному кровотечению, а также у больных, принимающих антитромботические средства. К факторам умеренного риска относят возраст старше 65 лет, диспепсию, курение, прием ГКС, инфицирование *H. pylori* [12, 13].

Другой, не менее серьезной, проблемой является кардиотоксичность НПВС, которая может выражаться ухудшением течения артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, мерцательной аритмии, повышением риска сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения). Возможно также возникновение нежелательных лекарственных взаимодействий системных НПВП с кардиологическими препаратами. Так, известно, что НПВП уменьшают эффект диуретиков, боль-

шинства антигипертензивных средств, кроме антагонистов кальция. Наиболее высокий риск развития кардиотоксических эффектов наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, острыми нарушениями мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атаккой, хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями периферических артерий, аневризмой аорты, атеросклерозом), сахарным диабетом и хронической болезнью почек (ХБП) [14].

Кроме того, мишенью неблагоприятного побочного действия НПВС нередко становятся почки, поражение которых сопровождается обратимой почечной недостаточностью, уменьшением скорости клубочковой фильтрации, задержкой жидкости. У некоторых пациентов отмечается развитие интерстициального нефрита и нефротического синдрома. Частота возникновения указанных побочных эффектов существенно возрастает при наличии таких отягощающих факторов, как артериальная гипертензия, гиповолемия, хроническая сердечная недостаточность, ХБП, прием диуретиков, ингибиторов АПФ, аминогликозидов и др. [15–17].

У ряда пациентов на фоне приема НПВП может отмечаться печеночная дисфункция, чаще всего сопровождающаяся обратимым повышением печеночных аминотрансфераз. Факторы риска этого побочного действия – пожилой возраст, заболевания печени, алкоголизм, прием гепатотоксичных препаратов [18].

НПВП системного действия могут вызывать и гематологические осложнения, такие как нарушение функции тромбоцитов, кровотечения, анемия, лейкопения. На фоне применения препаратов этой группы, особенно неселективных, повышается риск кровотечений, в том числе в послеоперационном периоде, возможно усиление действия антикоагулянтов [19, 20].

Следует добавить, что парентеральный путь введения НПВП существенно увеличивает частоту возникновения и тяжесть вышеперечисленных нежелательных явлений. Необоснованно длительные курсы, а также использование высоких суточных доз также создают предпосылки для развития побочных реакций [21].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПРИЕМОМ НПВП

Одним из методов профилактики осложнений при системном применении НПВП служит учет и возможная коррекция факторов риска их возникновения. У пациентов, имеющих относительные противопоказания к назначению НПВП, следует использовать эти препараты в минималь-

но эффективных дозах максимально короткими курсами [22].

Кроме того, в целях уменьшения частоты развития побочных реакций следует назначать препараты с наиболее благоприятным профилем безопасности. Так, наибольшую доказательную базу минимального негативного влияния на ЖКТ из всех НПВП имеют целекоксиб и эторикоксиб [23, 24]. Наименьшая кардиотоксичность характерна для напроксена [25]. Есть доказательства менее выраженного влияния на функцию печени у мелоксикама, целекоксиба и эторикоксиба [26]. Накоплено достаточно данных о безопасном и эффективном применении относительно новых НПВП, таких как пелубипрофен и полмакоксиб, что было подтверждено серией рандомизированных исследований. Пелубипрофен представляет собой пролекарство с относительно селективным влиянием на ЦОГ-2. Указанные особенности препарата минимизируют нежелательные явления со стороны ЖКТ, которые отмечаются с достоверно меньшей частотой по сравнению с ацеклофенаком [27]. Кроме того, применение пелубипрофена сопровождается доказанно меньшим риском развития сердечно-сосудистых осложнений в отличие от целекоксиба [28]. Полмакоксиб – тканеселективный ингибитор ЦОГ-2, интересный тем, что ему свойственен уникальный механизм избирательного карбоангидразозависимого угнетения активности этого фермента. Препарат максимально ингибирует его в полости сустава, при этом минимально влияя на ЦОГ-2 эритроцитов. Проведенные исследования наглядно продемонстрировали более выгодный профиль кардиологической безопасности полмакоксиба в сравнении с целекоксибом при сопоставимой противовоспалительной и обезболивающей эффективности [29].

Другой подход к предупреждению НПВП-индуцированных осложнений – назначение средств фармакологической защиты. Например, для профилактики поражений верхних отделов ЖКТ применяют ингибиторы протонной помпы [30]. Для защиты слизистой оболочки как гастродуоденальной зоны, так и кишечника рекомендовано использование гастроэнтеропротектора ребамипида [31].

Учитывая высокую частоту развития нежелательных побочных эффектов при системном назначении НПВП, альтернативным и более безопасным способом их применения является применение топических лекарственных форм [32, 33].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НАРУЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НПВП В ТЕРАПИИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ

На сегодняшний день в практике лечения скелетно-мышечных болевых синдромов широко

используются формы для наружного применения – мази, гели, кремы и пластыри.

Терапевтический потенциал наружных форм НПВП был подтвержден метаанализом 34 рандомизированных клинических исследований (n=7688), в которых оценивали лечебное действие этого класса препаратов в форме мазей, гелей и растворов для кожного нанесения при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Наружное применение НПВП продемонстрировало статистически значимое преимущество над плацебо [33]. При этом безопасность терапии была значительно выше в случае назначения топических форм [34, 35].

Вследствие вышесказанного НПВП для наружного применения включены в современные клинические рекомендации по лечению воспалительно-дегенеративных заболеваний опорно-двигательной системы и травм мягких тканей [36, 37].

Следует отметить, что топические формы НПВП наиболее эффективны при локализации патологического очага в поверхностных структурах костно-мышечной системы, в частности в суставах кистей рук, мышцах, сухожилиях, периартикулярных тканях. Причем наружное использование по сравнению с пероральным позволяет относительно быстро создать терапевтическую концентрацию НПВП непосредственно в проблемной зоне при минимальной системной биодоступности, значения которой не превышают 10%. Данный способ применения не вызывает развития каких-либо значимых системных побочных эффектов. Это дает возможность использовать наружные формы НПВП при наличии сопутствующих заболеваний ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, почек, т.е. они могут применяться даже у коморбидных больных. Не существует каких-либо ограничений к назначению локальных НПВП пациентам пожилого и старческого возраста [38].

Наружное использование НПВП обладает и другими преимуществами по сравнению с иными путями доставки лекарств. Так, оно позволяет уменьшить суточную и курсовую дозы лекарственных средств вследствие уменьшения метаболизма препарата в печени. Кроме этого, исключается возможность межлекарственного взаимодействия. По сравнению с инъекциями наружный способ применения лекарств является самым неинвазивным, обеспечивающим безболезненность и удобство их введения. Это позволяет пациентам использовать наружные НПВП самостоятельно в домашних условиях [39].

Побочные эффекты НПВП в топических формах наблюдаются нечасто и проявляются в основном контактным дерматитом. Очень редко могут возникать аллергические реакции и фотосенсибилизация. Чтобы исключить увеличение системной биодоступности и токсичности наружных НПВП,

следует соблюдать следующие правила: не наносить препараты на поврежденные кожные покровы, не помещать их под окклюзионную повязку, не растирать и не разминать место нанесения лекарства. Необходимо также четко следовать рекомендованному режиму дозирования.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПЛАСТЫРНЫХ ФОРМ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ, СОДЕРЖАЩИХ НПВП

Среди различных топических лекарственных форм НПВП особого внимания заслуживают трансдермальные терапевтические системы, а именно лекарственные пластыри, которые имеют неоспоримые преимущества перед мазями, кремами и гелями.

Разработка лекарственных пластырей стала большим шагом на пути к усовершенствованию наружного способа применения лекарственных препаратов, сделав его более удобным, эффективным и безопасным. Уже в течение многих лет пластыри успешно применяются в практике лечения скелетно-мышечного болевого синдрома, обретая все большую популярность среди пациентов. Это обусловлено целым рядом причин. Так, доза препарата, площадь и продолжительность его всасывания имеют постоянную величину в отличие от мазей, кремов и гелей. Следовательно, лекарственный агент поступает в патологический очаг с заданной постоянной скоростью, что обеспечивает стабильные значения локальной терапевтической концентрации препарата, точность дозировки и улучшенную переносимость. Действие лекарственных пластырей в случае необходимости может быть прервано достаточно быстро при его удалении с кожных покровов [40].

Вследствие длительного поступления действующего вещества в ткани пластыри позволяют увеличить продолжительность эффекта препаратов, имеющих короткий период полувыведения. Сокращение частоты применения НПВП облегчает процесс проведения терапии, предотвращая вероятность пропуска очередной дозы лекарственного средства. Особенно это актуально при необходимости длительного лечения больных с хроническими заболеваниями, а также у пациентов пожилого и старческого возраста, лиц с дементными нарушениями [41].

В настоящее время в России на фармацевтическом рынке представлены только два НПВП в пластырной форме — диклофенак и кетопрофен. Молекулы этих лекарственных средств обладают необходимыми физико-химическими характеристиками, обеспечивающими выраженную тканевую пенетрацию при местном применении. К ним относятся малые молекулярные размеры (менее 500 Да), наличие гидрофобных и гидрофильных

группировок, неионизированная форма [42]. Все это позволяет препаратам в значительной степени проникать через гидрофобный слой рогового эпителия и гидрофильную дерму, создавая оптимальную стабильную концентрацию в очаге поражения на протяжении длительного времени [43–45]. Благодаря этим свойствам пластыри с диклофенаком и кетопрофеном оказывают выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие в месте аппликации, значительно уменьшают боль и отечность в прилежащих тканях, ощущение «утренней скованности» в суставах [46].

Эффективность и безопасность пластырей с диклофенаком и кетопрофеном были подтверждены результатами ряда рандомизированных контролируемых исследований. Было продемонстрировано отсутствие существенных различий по показателям снижения боли и восстановления функции в суставах при применении диклофенака в пероральной и топических лекарственных формах [47, 48]. Пластырь с кетопрофеном в рамках проведенных клинических испытаний превосходил по эффективности гель кетопрофена даже при применении в более низких дозах [49]. Более того, на примере диклофенака было доказано, что местная терапия НПВП, в том числе длительная, хорошо переносится и не вызывает серьезных нежелательных реакций [50]. Все это подтверждает весомые преимущества локальных форм НПВП, прежде всего лекарственных пластырей, в аспектах эффективного и безопасного применения при лечении болевых синдромов.

Следует признать, что в России ассортимент пластырных форм диклофенака и кетопрофена небольшой. При этом соответствующие препараты существенно различаются по стоимости. В связи с этим стоит отметить два новых лекарственных препарата с торговыми наименованиями ДиклАртис® и КетАртис®, характеризующихся доступной ценой. Они представляют собой трансдермальные пластыри размером 70×100 мм (70 см²) из нетканого материала (полиэстера) с равномерно нанесенным адгезивным слоем; ДиклАртис® содержит диклофенак в дозировке 15 мг, КетАртис® — кетопрофен 30 мг. Способ их применения отличается максимальным удобством, поскольку они используются наружно в виде аппликаций 1 и 2 раза/сут соответственно. Трансдермальные пластыри с диклофенаком и кетопрофеном рекомендованы как эффективные средства уменьшения боли и воспаления при следующих состояниях [51, 52]:

- боль в спине при воспалительных и дегенеративных заболеваниях позвоночника (радикулит, остеоартрит, люмбаго, ишиас);
- боль в суставах при остеоартрите (суставы пальцев рук, коленные и др.);
- боль в мышцах вследствие растяжений, перенапряжений, ушибов, травм;



**ПЛАСТЫРИ
ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ**

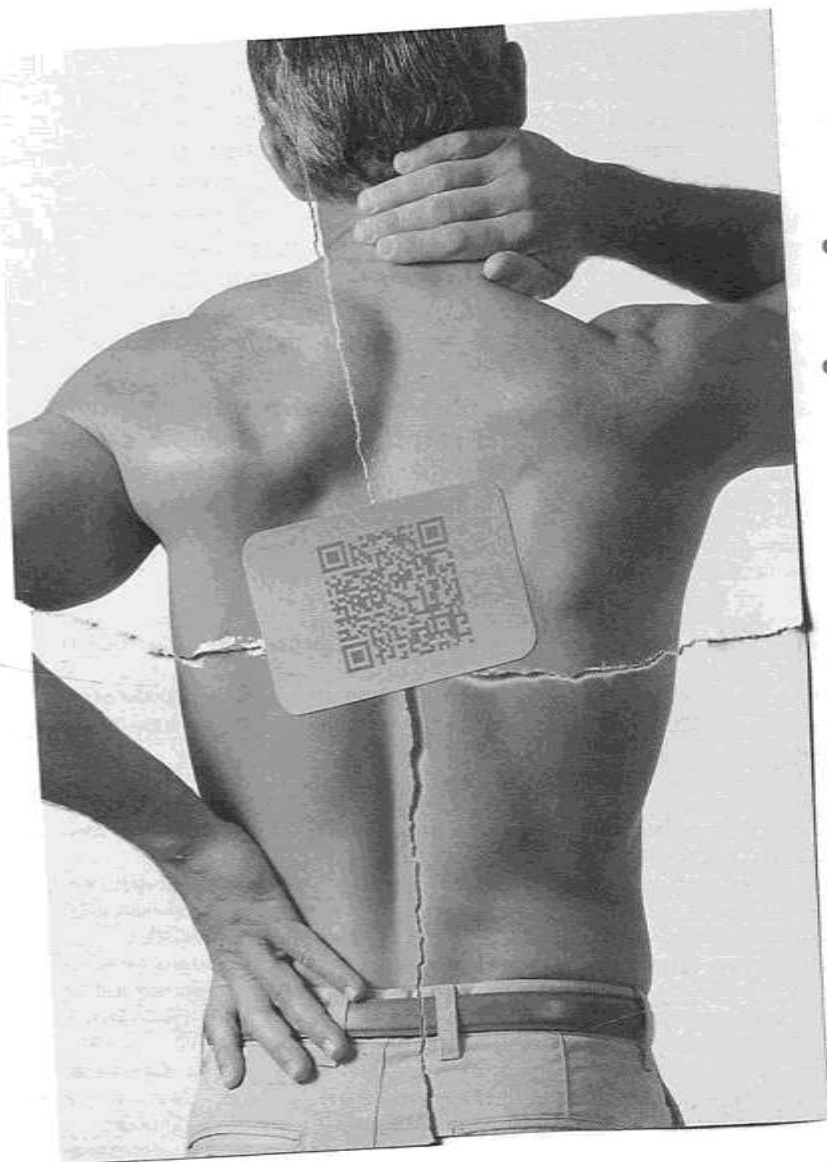
- При болях в спине, суставах, мышцах
- При воспалении и отечности^{1,2}

ДиклАртис®
ДИКЛОФЕНАК, 15 МГ

ПРИ УМЕРЕННЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ
Возможно длительное применение¹

КетАртис®
КЕТОПРОФЕН, 30 МГ

ПРИ ВЫРАЖЕННЫХ СИМПТОМАХ³



**РАЗВАЛИВАЕШЬСЯ?
СКЛЕИМ!**



РУ № ЛП-007505 РУ № ЛП-007110



Точность дозирования
(15 или 30 мг)^{1,2}



Действует местно,
низкий риск влияния
на ЖКТ, сердце, почки^{4,5}



1 пластырь
на 24 или 12 часов.
Надежно держится^{1,2}



Не мешает активной
жизни, не пачкает,
не заметен под одеждой



Выгодная цена
за 7 пластырей

ФармАртис Интернешнл. 117485, Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2
Обо всех НР вы можете сообщить производителю. Форма на сайте
<https://drugsafety.ru/report/> e-mail: adversereaction@drugsafety.ru
Тел.: 8 (800) 777-8-604, 8 (903) 799-2-186 (WhatsApp, Viber)

pharmartis.com

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДиклАртис®, РУ № ЛП-007110 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КетАртис®, РУ № ЛП-007505. 3. Komatsu T, Sakurada T. Comparison of the efficacy and skin permeability of topical NSAID preparations used in Europe. Eur J Pharm Sci. 2012 Dec 18;47(5):890-5. 4. Шестаков Н.В., Пилигорская Н.В. Нестероидные противовоспалительные средства при скелетно-мышечных болях: преимущества трансдермальных терапевтических систем // РМЖ. 2019. № 4. С. 28-31. 5. Якупова С. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами местного действия // Врач. 2016. № 5. С. 67-70.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

• воспаление и отечность мягких тканей и суставов вследствие травм и при ревматических заболеваниях (тендовагинит, бурсит, поражение периартикулярных тканей).

В процессе применения трансдермальных пластырей побочные реакции отмечаются редко и в основном носят местный характер, что подтверждает высокий уровень их безопасности [51, 52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с широкой распространенностью воспалительных, дегенеративных заболеваний и травм опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся скелетно-мышечным болевым синдромом, осо-

бую значимость приобретает современная и безопасная коррекция этих состояний. Проведение местной терапии НПВП позволяет существенно уменьшить частоту и тяжесть нежелательных побочных реакций при достаточно высокой эффективности лечения. Использование трансдермальных пластырей является наиболее точным, удобным и безопасным способом локальной терапии. Существуют неоспоримые доказательства успешного их применения в практике лечения миофасциальных болей. Результаты проведенных исследований дают основание рекомендовать трансдермальные пластыри ДиклАртис® и КетАртис®, содержащие в своем составе соответственно диклофенак и кетопрофен, к широкому клиническому применению.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Латышева Н.В., Пилипович А.А., Данилов А.Б. Скелетно-мышечные боли. ПМЖ. 2014; 22(32): 24–27. [Latysheva N.V., Pilipovich A.A., Danilov A.B. Musculoskeletal pain. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2014; 22(32): 24–27 [In Russ.]]. EDN: TPXGJR.
2. Каратеев А.Е. Хроническая скелетно-мышечная боль: патогенез, особенности клиники, возможности терапии. Клиническая медицина. 2022; 100(11–12): 527–534. [Karateev A.E. Chronic musculoskeletal pain: pathogenesis, clinical features, therapy possibilities. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2022; 100(11–12): 527–534 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-11-12-527-534>. EDN: VDLDF.
3. Пилипович А.А., Данилов А.Б. Миофасциальный болевой синдром: от патогенеза к лечению. ПМЖ. Болевой синдром. 2012; 29–32. [Pilipovich A.A., Danilov A.B. Myofascial pain syndrome: from pathogenesis to treatment. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Bolevoy sindrom = Russian Medical Journal. Pain Syndrome*. 2012; 29–32 [In Russ.]].
4. Каратеев А.Е. Контроль скелетно-мышечной боли: можно ли создать общий алгоритм терапии? Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25(2): 43–53. [Karateev A.E. Is it possible to develop a general algorithm of treatment for musculoskeletal pain? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016; 25(2): 43–53 [In Russ.]]. EDN: WWVTMX.
5. Каратеев А.Е. Скелетно-мышечная боль: определение клинических фенотипов и рационального подхода к лечению. Альманах клинической медицины. 2019; 47(5): 445–453. [Karateev A.E. Musculoskeletal pain: Determination of clinical phenotypes and the rational treatment approach. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2019; 47(5): 445–453 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-042>. EDN: OHHPCT.
6. Шостак Н.А., Клименко А.А. Нестероидные противовоспалительные препараты – современные аспекты их применения. Клиницист. 2013; 7(3–4): 53–61. [Shostak N.A., Klimenko A.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: current aspects of their use. *Klinitsist = The Clinician*. 2013; 7(3–4): 53–61 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17650/1818-8338-2013-3-4-53-61>. EDN: SHUGQH.
7. Марусиченко В.В. Скелетно-мышечные болевые синдромы: от патогенетических особенностей к рациональным терапевтическим подходам. Международный неврологический журнал. 2019; (4): 68–72. [Marusichenko V.V. Musculoskeletal pain syndrome: from pathogenetic features to rational therapeutic management. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal = International Neurological Journal*. 2019; (4): 68–72 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.4.106.2019.174055>. EDN: VWSRIE.
8. Пилипович А.А., Данилов А.Б. Дифференцированный подход к терапии боли: роль нестероидных противовоспалительных препаратов. ПМЖ. Болевой синдром. 2013; 18–21. Доступ: https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/435/RMJ_Bolevoy_Sindrom_2013_Layout%201.pdf [дата обращения – 01.06.2023]. [Pilipovich A.A., Danilov A.B. Differentiated approach to pain therapy: The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Bolevoy sindrom = Russian Medical Journal. Pain Syndrome*. 2013; 18–21. URL: https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/435/RMJ_Bolevoy_Sindrom_2013_Layout%201.pdf [date of access – 01.06.2023] [In Russ.]].
9. Кукушкин М.Л. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. ПМЖ. Медицинское обозрение. 2014; 22(11): 844–847. [Kukushkin M.L. Algorithms for the diagnosis and treatment of back pain. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2014; 22(11): 844–847 [In Russ.]]. EDN: SKBNPH.
10. Давыдов О.С. Хронизация боли: факторы риска, механизмы и возможности предупреждения. Лечащий врач. 2017; (5): 6–11. [Davydov O.S. Chronicization of pain: Risk factors, mechanisms and possibilities of prevention. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2017; (5): 6–11 [In Russ.]]. EDN: YPWMAV.
11. Стуров Н.В., Кузнецов В.И. Клинико-фармакологическая характеристика НПВС для врача общей практики. Земский врач. 2011; (1): 11–14. [Sturov N.V., Kuznetsov V.I. Clinical and pharmacological characteristics of NSAIDs for general practitioners. *Zemskiy vrach = Zemsky Doctor*. 2011; (1): 11–14 [In Russ.]]. EDN: OHWWOF.
12. Довгань Е.В. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов: курс – на безопасность. ПМЖ. 2017; 25(13): 979–985. [Dovgan E.V. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A course – on safety. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2017; 25(13): 979–985 [In Russ.]]. EDN: ZIHBF.
13. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16(5): 821–47. <https://dx.doi.org/10.18433/J3VW2F>.
14. Рязанова А.Ю., Магницкая О.В., Горюшкина А.А. Нестероидные противовоспалительные средства как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Лекарственный вестник. 2013; 7(3): 40–47. [Ryazanova A.Yu., Magnitskaya O.V., Goryushkina A.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for cardiovascular complications. *Lekarstvennyy vestnik = Medicinal Herald*. 2013; 7(3): 40–47 [In Russ.]]. EDN: WYGOTJ.

15. Аникин Г.С., Стожкова И.В., Кукес В.Г. Нестероидные противовоспалительные препараты: безопасность с позиции доказательной медицины. Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017; (2): 28–32. [Anikin G.S., Stozhkova I.V., Kukes V.G. NSAIDs: Safety from the point of evidence-based medicine. *Khirurgiya. Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum = Surgery. Supplement to Consilium Medicum*. 2017; (2): 28–32 (In Russ.)]. https://dx.doi.org/10.26442/2075-1753_19.7.2.28-32. EDN: YMLCZA.
16. Nawaz F.A., Larsen C.P., Troxell M.L. Membranous nephropathy and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62(5): 1012–17. <https://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.03.045>.
17. Lipworth L., Abdel-Kader K., Morse J. et al. High prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug use among acute kidney injury survivors in the southern community cohort study. *BMC Nephrol*. 2016; 17(1): 189. <https://dx.doi.org/10.1186/s12882-016-0411-7>.
18. Unzueta A., Vargas H.E. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013; 17(4): 643–56, ix. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.009>.
19. Cheung K.S., Leung W.K. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(11): 1954–63. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.1954>.
20. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(6): 675–684. [Moroz E.V., Karateev A.E., Kryukov E.V., Chernetsov V.A. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: Epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*. 2017; 55(6): 675–684 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-675-684>. EDN: YPXRFB.
21. Каратеев А.Е. Насколько оправдано применение инъекционных форм нестероидных противовоспалительных препаратов? РМЖ. Медицинское обозрение. 2020; 4(8): 518–524. [Karateev A.E. Justification of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs injectable forms. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2020; 4(8): 518–524 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-8-518-524>. EDN: FSUPKX.
22. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. с соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (S1): 1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical guidelines. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*. 2018; 56 (S1): 1–29 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>. EDN: PCPKRP.
23. Moore A., Makinson G., Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: Meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(1): R6. <https://dx.doi.org/10.1186/ar4134>.
24. Feng X., Tian M., Zhang W., Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A metaanalysis. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0190798. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190798>.
25. Nissen S.E., Yeomans N.D., Solomon D.H. et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*. 2016; 375(26): 2519–29. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611593>.
26. Laine L., Goldkind L., Curtis S.P. et al. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(2): 356–62. <https://dx.doi.org/10.1038/ajg.2008.149>.
27. Shin B.-J., Kim T.K., Baik J.S., Shim D.M. Comparison the safety and the efficacy between the group of using pelubiprofen tab. and the group of using aceclofenac tab. on back pain patients - multi institution, double blind, random sample. *J Korean Soc Spine Surg*. 2012; 19(2): 38–46. <https://dx.doi.org/10.4184/jkss.2012.19.2.38>.
28. Choi I.A., Baek H.J., Cho C.S. et al. Comparison of the efficacy and safety profiles of a pelubiprofen versus celecoxib in patients with rheumatoid arthritis: A 6-week, multicenter, randomized, double-blind, phase III, non-inferiority clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2014; 15: 375. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-15-375>.
29. TrialBulletin.com. Phase III study of CG100649 in osteoarthritis patients. URL: <https://trialbulletin.com/lib/entry/ct-01765296> [date of access – 01.06.2023].
30. Scarpignato C., Gatta L., Zullo A. et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 2016; 14(1): 179. <https://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0718-z>.
31. Zhang S., Qing Q., Bai Y. et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013; 58(7): 1991–2000. <https://dx.doi.org/10.1007/s10620-013-2606-0>.
32. Meng Z., Huang R. Topical treatment of degenerative knee osteoarthritis. *Am J Med Sci*. 2018; 355(1): 6–12. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2017.06.006>.
33. Herry S., Moore R.A., Gaskell H. et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(6): CD007402. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007402.pub3>.
34. Kneer W., Rother I., Rother M. et al. A multiple-dose, open-label, safety, compliance, and usage evaluation study of epicutaneously applied Diractin (ketoprofen in Transfersome) in joint/musculoskeletal pain or soft tissue inflammation. *Curr Drug Saf*. 2009; 4(1): 5–10. <https://dx.doi.org/10.2174/157488609787354468>.
35. Baraf H.S., Gloth F.M., Barthel H.R. et al. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging*. 2011; 28(1): 27–40. <https://dx.doi.org/10.2165/11584880-000000000-00000>.
36. Клинические рекомендации. Гонартроз. Ассоциация травматологов-ортопедов России. Ассоциация ревматологов России. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 667. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1 [дата обращения – 01.06.2023]. [Clinical guidelines. Gonarthrosis. Russian Association of Traumatologists and Orthopedists. Association of Rheumatologists of Russia. Rubricator of clinical recommendations of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 667. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1 [date of access – 01.06.2023] (In Russ.)].
37. Клинические рекомендации. Дегенеративные заболевания позвоночника. Российская ассоциация хирургов-вертебрологов, Ассоциация нейрохирургов России, Ассоциация травматологов-ортопедов России. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 727. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/727_1 [дата обращения – 01.06.2023]. [Clinical guidelines. Degenerative diseases of the spine. Russian Association of Spine Surgeons, Russian Association of Neurosurgeons, Russian Association of Orthopedic Traumatologists. Rubricator of clinical recommendations of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 727. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/727_1 [date of access – 01.06.2023] (In Russ.)].
38. Каратеев А.Е., Лила А.М. Локальные формы НПВП: современный взгляд на эффективность и безопасность. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3(11–2): 75–80. [Karateev A.E., Lila A.M. Topical NSAIDs forms: Efficiency and safety. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2019; 3(11–2): 75–80 (In Russ.)]. EDN: BVTAHI.

39. Годзенко А.А., Бадюкин В.В. Локальная терапия миофасциального болевого синдрома. РМЖ. 2007; 15(26): 1998–2003. [Godzenko A.A., Badokin V.V. Local therapy of myofascial pain syndrome. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2007; 15(26): 1998–2003 (In Russ.).]
40. Лосенкова С.О. Трансдермальные терапевтические системы. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008; 71(6): 54–57. [Losenkova S.O. Transdermal therapeutic systems. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2008; 71(6): 54–57 (In Russ.).] EDN: TNKDSL.
41. Шестаков Н.В., Пятигорская Н.В. Нестероидные противовоспалительные средства при скелетно-мышечных болях: преимущества трансдермальных терапевтических систем. РМЖ. 2019; 27(4): 28–31. [Shestakov N.V., Pyatigorskaya N.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in musculoskeletal pains: Benefits from transdermal therapeutic systems. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2019; 27(4): 28–31 (In Russ.).] EDN: WMZUIG.
42. Леонова М.В. Трансдермальные пластыри, содержащие нестероидные противовоспалительные препараты: клинико-фармакологическая характеристика. Справочник поликлинического врача. 2019; (3): 5–22. [Leonova M.V. Transdermal patches containing non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical and pharmacological characteristics. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook for Practitioners Doctors*. 2019; (3): 5–22 (In Russ.).] EDN: LAIGDT.
43. Nair V., Taylor-Gjevre R. A review of topical diclofenac use in musculoskeletal disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010; 3(6): 1892–908. <https://dx.doi.org/10.3390/ph3061892>.
44. Keith A.D. Polymer matrix consideration for transdermal devices. *Drug Dev Ind Pharm*. 1983; (9): 605–21.
45. Mazieres B. Topical ketoprofen patch. *Drugs R D*. 2005; 6(6): 337–44. <https://dx.doi.org/10.2165/00126839-200506060-00003>.
46. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A. et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4(4): CD007400. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007400.pub3>.
47. Simon L.S., Grierson L.M., Naseer Z. et al. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain*. 2009; 143(3): 238–45. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.03.008>.
48. Peterson K., McDonagh M., Thakurta S. et al. Drug class review: Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs): Final update 4 report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University. 2010 Nov. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539602010> [date of access – 01.06.2023].
49. Komatsu T., Sakurada T. Comparison of the efficacy and skin permeability of topical NSAID preparations used in Europe. *Eur J Pharm Sci*. 2012; 47(5): 890–95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2012.08.016>.
50. Shainhouse J.Z., Grierson L.M., Naseer Z. A long-term, open-label study to confirm the safety of topical diclofenac solution containing dimethyl sulfoxide in the treatment of the osteoarthritic knee. *Am J Ther*. 2010; 17(6): 566–76. <https://dx.doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181d169b5>.
51. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДиклАртис. РУ: ЛП-007110. Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6ee90586-dfef-4365-9b9f-c3c013ae85ae [дата обращения – 01.05.2023]. [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. DiclArtis. Patient information leaflet. Registration certificate: ЛП-007110. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6ee90586-dfef-4365-9b9f-c3c013ae85ae [date of access – 01.05.2023] (In Russ.).]
52. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КетАртис. РУ: ЛП-007505. Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a201ffcb-9756-4aab-a411-5c6fe5aad3b7 [дата обращения – 01.05.2023]. [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. KetArtis. Patient information leaflet. Registration certificate: ЛП-007505. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a201ffcb-9756-4aab-a411-5c6fe5aad3b7 [date of access – 01.05.2023] (In Russ.).]

Поступила/Received: 25.01.2023

Принята в печать/Accepted: 25.06.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Юлия Михайловна Дронова, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Адрес: 394024, г. Воронеж, пер. Здоровья, д. 2. E-mail: y.dronova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-091X>
Ольга Алексеевна Мубаракшина, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Адрес: 394024, г. Воронеж, пер. Здоровья, д. 2. E-mail: mubarakshina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6799-6322>
Сергей Юрьевич Чернов, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Адрес: 394024, г. Воронеж, пер. Здоровья, д. 2. E-mail: sergeych6868@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8900-7745>

ABOUT THE AUTHORS:

Yulia M. Dronova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of clinical pharmacology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 394024, Voronezh, 2 Zdorovya Lane. E-mail: y.dronova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-091X>
Olga A. Mubarakshina, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of clinical pharmacology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 394024, Voronezh, 2 Zdorovya Lane. E-mail: mubarakshina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6799-6322>
Sergey Yu. Chernov, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of clinical pharmacology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 394024, Voronezh, 2 Zdorovya Lane. E-mail: sergeych6868@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8900-7745>



Мероприятия РНМОТ II полугодие 2023

Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	Сургут (УФО)	7 сентября
99-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Якутск (ДВФО)	14–15 сентября
КОНГРЕСС терапевтов СКФО «Диалоги о внутренней медицине»	Грозный (СКФО)	21 сентября
Семинар «Коморбидность в клинической практике»	Астрахань (ЮФО)	23 сентября
100-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Архангельск (СЗФО)	28 сентября
Семинар «Коморбидность в клинической практике»	Красноярск (СибФО)	29 сентября
Семинар «Коморбидность в клинической практике»	Барнаул (СибФО)	6 октября
101-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Чебоксары (ПФО)	12 октября
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	Саранск (ПФО)	20 октября
VIII Съезд терапевтов Южного федерального округа	Ростов-на-Дону (ЮФО)	26–27 октября
18 НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ	Москва (ЦФО)	20–22 ноября
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	Чита (ДФО)	23 ноября
102-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Омск (СФО)	30 ноября
103-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Саратов (ПФО)	7 декабря
104-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Ярославль (ЦФО)	14 декабря
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	Магас (СКФО)	20 декабря
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	Владикавказ (СКФО)	22 декабря

На правах рекламы





ДАЙДЖЕСТ МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПОД ЭГИДОЙ ИЛИ ПРИ СОУЧАСТИИ РНМОТ (июнь 2023 г.)

2 ИЮНЯ, ТОМСК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ «ДИАЛОГИ
О ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ»



Научно-практическая конференция прошла в гибридном формате (онлайн + офлайн), где в качестве соорганизаторов выступили РНМОТ, Европейская федерация внутренней медицины (EFIM), Международное общество внутренней медицины (ISIM), Общество врачей России (ОВР), Департамент здравоохранения Томской области и Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Научно-образовательное мероприятие проводилось один день, было *аккредитовано в системе НМО и обеспечено шестью кредитами* по следующим врачебным специальностям: терапия, общая врачебная практика (семейная медицина), эндокринология, кардиология, ревматология, неврология, нефрология, пульмонология.

В программе конференции было заявлено четыре секции:

- Диалоги о внутренней медицине. Часть 1. Болезни верхних дыхательных путей и аллергии.
- Некоторые вопросы на приеме у врача первичного звена.
- Современные достижения в диагностике и лечении суставного синдрома.
- Диалоги о внутренней медицине. Ревматолог – терапевту.

Научная программа конференции включала пять заседаний в двух залах. На церемонии открытия с приветственным словом выступили А.Г. Малявин, д.м.н., главный внештатный специалист–пульмонолог ЦФО РФ, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь РНМОТ, А.И. Мартынов, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ.



В конференции приняло участие 825 слушателей из России и Кыргызстана. Всего прозвучало 19 докладов лекторов из 8 городов России и Кыргызстана. В конференции приняло участие 5 членов Президиума РНМОТ, 2 члена РАН, 7 профессоров.

8–9 ИЮНЯ, РЯЗАНЬ

I СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА (ЦФО)



Съезд прошел в гибридном формате (онлайн + офлайн), а в качестве соорганизаторов выступили РНМОТ, Европейская федерация внутренней медицины (EFIM), Международное общество внутренней медицины (ISIM), Общество врачей России (ОВР), Министерство здравоохранения Рязанской области и ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Научно-образовательное мероприятие проводилось два дня, было *аккредитовано в системе НМО и обеспечено восемь кредитами* по следующим врачебным специальностям: терапия, лечебное дело, общая врачебная практика (семейная медицина), ревматология, неврология, пульмонология, гастроэнтерология, клиническая фармакология, кардиология, эндокринология, нефрология, инфекционные болезни.

Научная программа съезда включала 20 заседаний в четырех залах, в программе было заявлено шестнадцать секций:

- Коморбидный пациент на приеме у врача первичного звена.
- Актуальные аспекты ведения пациентов, перенесших инсульт, с позиции кардиологов.
- Пульмонолог – терапевту: актуальные тренды диагностики и лечения заболеваний органов дыхания в 2023 г.
- Актуальные проблемы коморбидной кардиологии для терапевтов.

- Долгожданная реальность в вопросах ведения пациентов с ХСН и ХБП;
- Пациенты с ССЗ: роль первичной и вторичной профилактики;
- На приеме пациент с ИБС: как мы действуем в свете современных рекомендаций;
- Пациент с высоким сердечно-сосудистым риском в практике терапевта;
- «Кластеры» хронической сердечной недостаточности в практике терапевта;
- Актуальные вопросы коморбидной терапевтической патологии;
- Ревматолог – терапевту, пациент с ревматологическими заболеваниями на приеме у врача первичного звена;
- Горячие вопросы внутренней медицины;
- Актуальные вопросы науки в практике в ревматологии и кардиологии;
- Организационные вопросы экспертно-реабилитационной диагностики: фокус на реабилитацию инвалидов;
- Новые парадигмы ХОБЛ для практики;
- Фибрилляция предсердий глазами ученых Тверского государственного медицинского университета.

На церемонии открытия с приветственным словом выступили:

С.С. Якушин, д.м.н., профессор, полномочный представитель РНМОТ по ЦФО РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России;

А.И. Мартынов, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ;

Р.Е. Калинин, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России;

А.С. Пшенинников, д.м.н., министр здравоохранения Рязанской области.

В мероприятии приняли участие 3342 слушателя. Всего за два дня прозвучало 88 докладов лекторов из 9 городов, в конференции приняло участие 6 членов Президиума РНМОТ, 3 члена РАН, 17 профессоров.



14 ИЮНЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ**ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕМИНАРОВ
РНМОТ «КОМОРБИДНОСТЬ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»**

Во время открытия с приветствием и в дальнейшем в программе семинара с докладами выступили:

В.И. Мазуров, главный научный консультант СЗГМУ имени И.И. Мечникова, директор Научно-исследовательского института ревматологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, главный внештатный специалист ревматолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, заслуженный деятель науки РФ, вице-президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор;

А.И. Мартынов, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор.

Также в программе семинара свои доклады представили:

Е.А. Трофимов, д.м.н., профессор, заместитель директора НИИ ревматологии СЗГМУ им. Э.Э. Эйхвальда, доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности им. Э.Э. Эйхвальда;

Е.А. Таскина, к.м.н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»;

О.В. Калюжин, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

Л.З. Болиева, заведующая кафедрой фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО

СОГМА Минздрава России, главный внештатный специалист – пульмонолог Минздрава РСО–Алания, член Президиума РНМОТ.

Основными темами докладов были:

- Остеоартрит и коморбидные состояния: акцент на гиперурикемию.
- Болевой синдром в практике терапевта.
- Роль метаболического синдрома в развитии и течении остеоартрита.
- Механизмы влияния глюкозамина и хондроитина сульфата на сердечно-сосудистую систему.
- Обзор консенсуса «Резолюция экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита для врачей первичного звена».
- Антигистаминные препараты: критерии выбора.
- Атопический дерматит.



Сертификаты НМО с тремя баллами получили 754 практикующих врачей. В фойе была развернута выставка фармацевтических компаний «Биотехнос» и «Полисан».

15 ИЮНЯ, ЧЕЛЯБИНСК**97-Я МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ**

Конференция прошла в онлайн-формате, где в качестве соорганизаторов выступили РНМОТ, Общество врачей России, Международное общество внутренней медицины (ISIM), Европейская федерация внутренней медицины (EFIM) и Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России.

На церемонии открытия с приветственным словом выступили:

С.П. Силицын, председатель Челябинского регионального отделения РНМОТ, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор;

Е.С. Недочукова, первый заместитель министра здравоохранения Челябинской области;

А.Н. Наркевич, проректор по стратегическому развитию, науке и инновациям ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент;

А.И. Мартынов, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор.

Научно-образовательная конференция проводилась один день, включала шесть заседаний в двух залах, была **аккредитована в системе НМО и обеспечена шестью кредитами** по следующим врачебным специальностям: терапия, лечебное дело, общая врачебная практика (семейная медицина), кардиология, клиническая фармакология, гастроэнтерология, эндокринология, неврология.

В программе конференции было заявлено шесть секций:

- Диалоги о терапии. Кардиолог – терапевту.
- Коморбидный пациент на приеме у врача первичного звена.
- Диалоги о терапии. Гастроэнтеролог – терапевту.
- Рациональная терапия респираторно-вирусных инфекций.
- Горячие вопросы в практике терапевта.
- Особенности лечения пациента старческого возраста.

В конференции приняло участие 489 слушателей из России. Всего прозвучало 26 докладов лекторов из 6 городов России. В конференции приняло участие 5 членов Президиума РНМОТ, 2 члена РАН, 10 профессоров.

21 ИЮНЯ, УЛАН-УДЭ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ДИАЛОГИ О ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ»



Научно-практическая конференция в гибридном формате (онлайн + офлайн). Соорганизаторами мероприятия выступили РНМОТ, Европейская федерация внутренней медицины (EFIM), Международное общество внутренней медицины (ISIM), Общество врачей России (ОВР), Министерство здравоохранения республики Бурятия и ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия.

Конференция проводилась один день, **была аккредитована в системе НМО и обеспечена шестью кредитами** по следующим врачебным специальностям:



терапия, лечебное дело, аллергология, общая врачебная практика (семейная медицина), неврология, пульмонология, ревматология, гастроэнтерология и клиническая фармакология.



В программе конференции было заявлено три секции:

- Диалоги о внутренней медицине. Коморбидный пациент на приеме у терапевта.
- Терапия аллергии и заболеваний дыхательных путей.
- Диалоги о внутренней медицине: гастроэнтеролог – терапевту.

Научная программа конференции включала 4 заседания в одном зале. На церемонии открытия с приветственным словом выступили:

Б.А. Гомбоева, главный внештатный специалист-терапевт Минздрава Республики Бурятия, и.о. главного врача ГАУЗ «Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи им. В.В. Ангапова»;

Н.Ю. Логина, заместитель министра здравоохранения Республики Бурятия;

А.И. Мартынов, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор.

В конференции приняло участие 559 слушателей из России, прозвучало 16 докладов лекторов из шести городов России. В конференции приняло участие 5 членов Президиума РНМОТ, 1 член РАН, 8 профессоров.

22 ИЮНЯ, ИРКУТСК**98-Я МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ**

Конференция прошла в онлайн-формате, где в качестве соорганизаторов выступили РНМОТ, Общество врачей России, Международное общество внутренней медицины (ISIM), Европейская федерация внутренней медицины (EFIM), Министерство здравоохранения Иркутской области и ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России.

На церемонии открытия с приветственным словом выступили:

А.Г. Малявин, главный внештатный специалист-пульмонолог ЦФО РФ, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь РНМОТ, д.м.н., профессор;

Ю.И. Рагино, руководитель НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, полномочный представитель РНМОТ в СибФО, член-корр. РАН, д.м.н., профессор;

С.Г. Куклин, зав. кафедрой терапии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, президент АТИО, д.м.н. профессор;

М.А. Ливзан, ректор ОмГМУ, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, руководитель группы «Наука» научно-образовательного медицинского кластера СФО «Сибирский», ГВС по терапии Минздрава России по Сибирскому федеральному округу, председатель Омского совета ректоров, член Российского союза ректоров, член-корр. РАН, вице-президент РНМОТ, д.м.н., профессор;

А.И. Мартынов, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор.

Научно-образовательное мероприятие проводилось один день, было **аккредитовано в системе НМО и обеспечено шестью кредитами** по следующим врачебным специальностям: гастроэнтерология, эндокринология, функциональная диагностика, терапия, неврология, лечебное дело, общая врачебная практика (семейная медицина), пульмонология, аллергология, кардиология. Научная программа конференции включала 9 заседаний в двух залах.

В программе конференции было заявлено восемь секций:

- Горячие вопросы в практике терапевта.
- Современные аспекты междисциплинарного подхода к ведению пациента.
- Рациональная терапия респираторных вирусных инфекций.
- Сердечно-сосудистые болезни у пациента.

- Кардиолог – терапевту;
- Бронхиальная астма и поражения легких;
- Коморбидный пациент на приеме;
- Медицинская профилактика, лечение и реабилитация хронических неинфекционных заболеваний в первичном звене здравоохранения: новые подходы и перспективы;
- Постковидный синдром: практический опыт и пути решения проблемы.

В конференции приняло участие 591 слушатель из России, прозвучало 38 докладов лекторов из 6 городов России. В конференции приняло участие 5 членов Президиума РНМОТ, 3 члена РАН, 12 профессоров.

29–30 ИЮНЯ, МАХАЧКАЛА**ФОРУМ ТЕРАПЕВТОВ СКФО
III СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ДАГЕСТАНА
I СТУДЕНЧЕСКО-ОРДИНАТОРСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ**

Организатор форума – Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ) при участии Министерства здравоохранения Республики Дагестан, Дагестанского государственного медицинского университета (ДГМУ) и при поддержке Общества врачей России, Всемирного общества по внутренней медицине (ISIM) и Европейской федерации по внутренней медицине (EFIM).

На церемонии открытия с приветственным словом выступили президент РНМОТ, академик РАН **А.И. Мартынов**, министр здравоохранения Республики Дагестан **Т.В. Беляева**, и.о. ректора ФГБОУ ВО ДГМУ, д.м.н. **В.Ю. Ханалиев**, главный внештатный специалист-терапевт, гастроэнтеролог Минздрава России по СКФО, председатель Дагестанского РО РНМОТ, член президиума РНМОТ, д.м.н. **С.Н. Маммаев**.

В ходе мероприятия состоялась церемония награждения.

Почетной грамотой «*За доблестный труд во благо жизни пациентов*» награждены **Ф.М. Абдурахманова, З.С. Абусуева, З.Г. Агаева, З.М. Багомедова, А.К. Бамматова, М.Д. Гайдарова,**



Р.Н. Гасанова, Б.Н. Дадаева, А.Р. Магомедова, А.И. Магомедова, Г.А. Магомедова, У.М. Магомедова, Г.О. Маллаева, А.А. Нахаев, Ш.М. Нурбагандова, Х.Д. Нурмагомедова, У.К. Умаханова.

Почетной грамотой «*За вклад в подготовку медицинских кадров*» награждены **А.С. Абасова, Э.К. Касаева, А.З. Магомедов, К.А. Магомедова, С.Ш. Сулейманов.**

В мероприятии приняли участие 2220 участников (976 очно и 1244 онлайн), в том числе 4 члена РАН, 8 членов президиума РНМОТ и 3 ректора вузов: **И.И. Шереметьева** (ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул), **И.М. Петров** (ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень), **В.Ю. Ханалиев** (ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала), докладчики представляли 18 городов РФ.

Повестка программы была посвящена наиболее актуальным проблемам внутренней патологии, освещала современные тенденции в области диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и состояла из пленарного заседания, 12 секционных заседаний и студенческо-ординаторской конференции. Всего лекторами из 18 городов РФ и Азербайджана были представлены 92 доклада.

На пленарном заседании вице-президент РНМОТ, член-корр. РАН, д.м.н., профессор



Ж.Д. Кобалава представила доклад «Новое в европейских рекомендациях 2023 г. по артериальной гипертензии». В ходе доклада академика РАН, д.м.н., профессора **В.И. Мазурова** была обсуждена мультидисциплинарная проблема спондилоартрита, д.м.н., профессор **С.Н. Маммаев** выступил с сообщением «Дагестанское региональное отделение РНМОТ: от истоков до современности».

В секции «Новые возможности по влиянию на прогноз пациентов с ХСН» доклады были посвящены диагностическим алгоритмам и лечению пациента с ХСН.

Генеральный секретарь РНМОТ, профессор **А.Г. Малявин** представил доклад «Пациент с заболеваниями дыхательных путей и аллергией на приеме у врача первичного звена», где были рассмотрены вопросы, затрагивающие особенности лечения респираторных инфекций. Тактика назначения ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении хронической обструктивной болезни легких была рассмотрена в докладе члена пре-



зидиума РНМОТ, профессором **Л.З. Болиевой**. Об особенностях рациональной терапии респираторных вирусных инфекций и назначения терапии пациентам с ХОБЛ рассказал главный внештатный специалист по терапии Департамента здравоохранения Томской области, профессор **А.В. Тетенева**.

В программе мероприятия также рассматривались вопросы, посвященные современному состоянию и перспективам развития медико-социальной экспертизы, особое внимание было уделено обсуждению патологии органов пищеварения с точки зрения адекватного назначения медикаментозной терапии, а в секции «Мультидисциплинарный больной в практике терапевта» докладчики рассказали об особенностях профилактики, тактике ведения пациентов обсуждаемого профиля. Особый интерес у слушателей вызвало сообщение профессора **М.А. Уметова**, посвященного роли этнокультурного кода здоровья народов Кавказа в профилактике ХНИЗ.

Во второй день мероприятия состоялось открытие I студенческо-ординаторской конференции РНМОТ, в ходе которой с приветственным словом выступили ученый секретарь РНМОТ, д.м.н.



В.А. Кокорин, председатель секции «Молодые терапевты», к.м.н. **Н.Д. Кобзева**. В рамках мероприятия был представлен мастер-класс, посвященный разбору сложных ЭКГ из клинической практики (докладчик — д.м.н. **В.А. Кокорин**), который вызвал бурное обсуждение у молодых коллег.

В ходе второго дня были заслушаны и обсуждены 35 сообщений, в ходе которых участники представили результаты своих научных работ, продемонстрировали интересные клинические наблюдения, подробно осветили проблемы внутренней медицины с точки зрения молодого интерниста.

В рамках мероприятия была проведена студенческо-ординаторская олимпиада, в которой приняли участие 14 команд из 13 городов (Барнаул, Грозный, Екатеринбург, Казань, Махачкала (2 команды), Нальчик, Нижний Новгород, Пермь, Ростов-на-Дону, Ставрополь, Томск, Тюмень, Улан-Удэ). Олимпиада включала 2 полуфинала, по результатам которых 6 команд вышли в финал. Участникам были предложены вопросы тестового

формата, короткие клинические кейсы, интерактивные задания и задачи. По результатам финала две команды набрали одинаковое количество баллов, в связи с чем был проведен суперфинал, по завершению которого с опережением в 1 балл победителями стали ребята из Дагестанского государственного медицинского университета, второе место заняла команда из Ростовского государственного медицинского университета, третье — Казанский государственный медицинский университет.

Помимо научной части программы была включена и неформальная часть мероприятия с обширной культурно-развлекательной программой. Увлекательный тур по городу Дербент с посещением персидской цитадели, части Дербентской крепости Нарын-кала вызвал огромный восторг у коллег. Знакомство с глубочайшим в мире Сулакским каньоном, являющимся одним из самых ярких и захватывающих природных достопримечательностей Дагестана, никого не оставило равнодушным.

Красочные виды, радушное гостеприимство, отношение и непринужденность покорили сердца всех, а атмосфера способствовала новым знакомствам и укреплению межвузовских связей.

Президиум РНМОТ и оргкомитет мероприятия выражает благодарность всем коллегам, принявшим активное участие в организации, подготовке и проведении Форума терапевтов СКФО, III съезда терапевтов Дагестана, I студенческо-ординаторской конференции РНМОТ.

От имени всех участников мероприятия в Махачкале

президент РНМОТ, академик РАН
А.И. Мартынов,

председатель Дагестанского РО РНМОТ,
д.м.н. С.Н. Маммаев,

ученый секретарь РНМОТ, д.м.н. В.А. Кокорин,
председатель секции «Молодые терапевты»

РНМОТ, к.м.н. Н.Д. Кобзева

К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ОЛЕГА ИГОРЕВИЧА БЕЛИЧЕНКО

21 июля 2023 г. исполняется 70 лет со дня рождения известного отечественного ученого, клинициста, педагога и пионера в области МРТ в нашей стране, д.м.н., профессора, академика РАЕН, профессора кафедры спортивной медицины Российского университета спорта (ГЦОЛИФК) Олега Игоревича Беличенко.

Олег Игоревич родился 21 июля 1953 г. в семье известного советского ученого-хирурга, профессора Игоря Андреевича Беличенко.

В 1976 г. после окончания лечебного факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова О.И. Беличенко поступил в клиническую ординатуру НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР, а в 1978 г. стал аспирантом того же института. Его учителем и наставником был выдающийся советский кардиолог, д.м.н., профессор Г.Г. Арабидзе. Уже в те годы основные научные интересы О.И. Беличенко были связаны с одной из главных проблем кардиологии — артериальной гипертонией. Будучи аспирантом, О.И. Беличенко неоднократно становился лауреатом конкурсов молодых ученых НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова. В 1982 г. им была успешно защищена кандидатская диссертация на тему «Сцинтиграфия почек в диагностике и оценке эффективности лечения симптоматических почечных гипертензий», в дальнейшем включенная в список лучших кандидатских диссертаций года, согласно оценке ВАК СССР. По окончании аспирантуры О.И. Беличенко работал младшим научным сотрудником в отделении симптоматической артериальной гипертензии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова (руководитель — профессор Г.Г. Арабидзе).

В 1984 г. О.И. Беличенко в должности старшего научного сотрудника принял участие в создании и работе первой в СССР научно-клинической лаборатории МРТ, возглавляемой видным отечественным кардиологом, д.м.н., профессором, академиком РАМН и РАН Ю.Н. Беленковым. Результатом его активной, многолетней научной и клинической работы стала защита в 1990 г. первой на территории бывшего СССР и стран Восточной Европы докторской диссертации по использованию МРТ в клинической практике: «Клиническое применение магнитно-резонансной томографии в диагностике и оценке состояния органов-мишеней у больных артериальной гипертонией». В 1995 г. решением ВАК РФ О.И. Беличенко было присвоено ученое звание профессора по специальности «кардиология».

С 1989 по 2010 г. О.И. Беличенко работал в должности ведущего научного сотрудника отдела томографии НИИ кардиологии ВКНЦ АМН СССР (РКНПК Минздрава России), а также активно занимался педагогической деятельностью.



С 2010 г. по настоящее время О.И. Беличенко является профессором кафедры спортивной медицины РУС (ГЦОЛИФК), с 2010 по 2017 г. он также был заместителем директора по научной работе НИИ спортивной медицины (ГЦОЛИФК).

Основные направления научно-практической и педагогической деятельности Олега Игоревича — артериальная гипертония, эндокринология, МРТ и спортивная медицина.

Профессор О.И. Беличенко — автор более 500 научных работ, в том числе

5 монографий, 3 руководств, 2 учебников, 7 курсов лекций, 13 учебно-методических и учебных пособий, 3 патентов на изобретение. Под его руководством успешно защищены 14 кандидатских и докторских диссертаций, немало его учеников стали профессорами и занимают заметное место в различных сферах клинической медицины. Олег Игоревич многократно представлял нашу страну на различных крупнейших научных национальных и международных форумах. В 2013 г. он был избран членом-корреспондентом РАЕН, а в 2017 — академиком РАЕН.

О.И. Беличенко награжден бронзовой медалью ВДНХ СССР (1995) и юбилейной медалью Правительства Москвы «850 лет Москвы» (1997). Кроме того, он удостоен почетной грамоты РГУФКСМиТ «За многолетнюю работу и безупречное выполнение служебных обязанностей и в связи с 99-летием со дня основания ФГБОУ ВО РГУФКСМиТ», благодарности министра спорта РФ (2019) и почетной грамоты Министерства спорта РФ (2023).

О.И. Беличенко отличают широта интересов, высокая эрудиция, сочетающаяся с умением выделить главное звено в решении научных проблем, профессиональная целеустремленность и трудолюбие. Много сил и энергии он отдает подготовке молодых кадров, а также общественной работе. В период с 2010 по 2019 г. являлся главным редактором журнала «Терапевт», а в настоящее время также входит в состав редколлегии еще двух рецензируемых ВАК российских журналов.

Свой юбилей О.И. Беличенко встречает полным сил и энергии, новых идей и замыслов, с множеством различных планов на будущее и чувством абсолютной уверенности в выполнении всех поставленных перед ним задач.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ ТЕРАПИЯ

Уважаемые коллеги!

Статьи высылайте на e-mail: abramova@bionika-media.ru внимательно ознакомившись с требованиями, изложенными ниже. Просьба указать в письме являетесь ли Вы членом РНМОТ. Журнал является официальным изданием РНМОТ и работы его членов, при сохранение всех требований к статьям, рассматриваются к публикации в первоочередном порядке.

1. Титульный лист должен содержать: ФИО автора (-ов); название статьи; место работы авторов; город.

2. **Размер статей**, включая рисунки, таблицы, схемы, литературу, аннотацию и ключевые слова, **не должен превышать 15 страниц (шрифт Times New Roman 12, полуторным интервалом).**

3. **Оригинальные статьи (оригинальные исследования)** должны иметь следующие разделы: краткое введение, цель, материал и методы, результаты и обсуждение, заключение или выводы.

4. В разделе «Материал и методы» в оригинальных исследованиях, наряду с прочим, должны быть указаны:

- дизайн исследования;
- критерии включения и невключения в исследование;
- информация об этической экспертизе и наличии информированного согласия пациентов;
- ограничения/недостатки представленных данных.

5. К статье должны быть приложены аннотация и ключевые слова.

6. **Объем аннотации** для оригинальных исследований — **не более 1500 знаков с пробелами**, для статей из других рубрик — **не более 1000 знаков с пробелами**. В случае оригинальных исследований аннотация должна включать те же разделы, что и сама статья: введение, цель, материал и методы, результаты, заключение. К статьям иных рубрик прилагается неструктурированная аннотация, но обязательно указывается цель работы. **Аннотация должна быть информативной (без общих фраз), содержательной (отражать основное содержание и вывод).**

7. В обзорных статьях, посвященных анализу результатов клинических исследований/метаанализов, наряду с целью обзора, следует указывать методологию работы — из каких баз данных и за какой срок брались анализируемые источники.

8. **Ключевые слова** должны соответствовать теме статьи и отражать ее предметную, терминологическую область. Желательно избегать обобщенных и многозначных слов, а также словосочетаний с причастными оборотами.

9. **Таблицы** должны иметь название и ссылку в тексте в круглых скобках. Все цифры в таблицах

должны соответствовать цифрам в тексте, обязательна их статистическая обработка. При использовании в таблице символов (*, ** и т.п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей.

10. **Рисунки** должны иметь название и ссылку на них в тексте в круглых скобках. Рисунки (графики, диаграммы), представленные в электронном виде, должны быть в **отдельных файлах** с расширением TIFF, BMP, JPEG, PPT. Разрешение фото — от 300 dpi.

11. **Количество рисунков — не более 5, таблиц — не более 5.**

12. **Список литературы (не более 50 источников)** должен включать **работы отечественных и зарубежных авторов за последние 5–7 лет**. Библиографические ссылки в тексте должны даваться номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, который формируется в порядке цитирования. Ответственность за правильность данных в указателе литературы несет автор.

Пример оформления источников литературы:

1. *Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь — 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. Научно-практическая ревматология. 2021; 1: 5–30. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2021; 1: 5–30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30.*

2. *Calders P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018; 47(6): 805–13. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016.*

13. Необходимо указывать **сведения о каждом авторе** по следующему шаблону:

Дмитрий Иванович Хворостов, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Североморский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 454345, г. Североморск, ул. Кириленко д. 45а. E-mail: hvorost@bk.ru. ORCID: 0000-0004-7034-8812

14. В случае оригинальных исследований вместе со статьей желательно рекомендательное письмо организации, на базе которой проводилось исследование (вуз, НИИ, ЛПУ и т.п.)

ПОДПИСКА

ТЕРАПИЯ

www.bionika-media.ru

«Терапия» – научно-практический рецензируемый журнал, официальное издание Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

Главный редактор журнала – президент РНМОТ, академик РАН, профессор **А.И. Мартынов**.

www.therapy-journal.ru

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 2023 год:

Годовая подписка 3 270 руб. 00 коп.
Второе полугодие 1 815 руб. 00 коп.

каждому оформившему годовую подписку – в подарок приложение «Алгоритмы диагностики и лечения» (два выпуска в год)

Оформить подписку вы можете на портале www.bionika-media.ru или обратившись по телефону **8 (495) 786 25 41** и по e-mail: podpiska@bionika.ru



ISSN 2142-0038 (Print), ISSN 2713-1923 (Online)
РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ТЕРАПЕВТОВ

ТЕРАПИЯ
THERAPY

В НОМЕРЕ:

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

«Синтез мезо-эпителии» для неинфекционного и инфекционного гастрита: биохимический и молекулярно-генетический анализ. Исследование роли мезенхимы в патогенезе гастрита и ее роль в регуляции иммунного ответа.

А.В. ТАРБИНА,
д.м.н., зав. кафедрой гастроэнтерологии
и гепатологии, профессор
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
университет», Иркутск, Иркутская
область, Российская Федерация
Институт гастроэнтерологии и гепатологии
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
университет» (Иркутск)

- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ГЕПАТОЛОГИЯ
- НЕФРОЛОГИЯ
- КАРДИОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ
- РЕВМАТОЛОГИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

MAIN ISSUE

GASTROENTEROLOGY

«Синтез мезо-эпителии» для неинфекционного и инфекционного гастрита: биохимический и молекулярно-генетический анализ. Исследование роли мезенхимы в патогенезе гастрита и ее роль в регуляции иммунного ответа.

А.В. ТАРБИНА,
д.м.н., зав. кафедрой гастроэнтерологии
и гепатологии, профессор
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
университет», Иркутск, Иркутская
область, Российская Федерация
Институт гастроэнтерологии и гепатологии
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
университет» (Иркутск)

- INFECTION DISEASES
- HEPATOLOGY
- NEPHROLOGY
- CARDIOLOGY
- NEUROLOGY
- RHEUMATOLOGY
- ENDOCRINOLOGY
- PULMONOLOGY

РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ТЕРАПЕВТОВ
ТЕРАПИЯ
THERAPY

ПРИЛОЖЕНИЕ

**АЛГОРИТМЫ
ДИАГНОСТИКИ
И
ЛЕЧЕНИЯ**

**АЛГОРИТМЫ
ДИАГНОСТИКИ
И
ЛЕЧЕНИЯ**

Справочник руководств
для врачей
по диагностике и лечению
Выпуск 8

Под редакцией
д.м.н. А.И. Мартынова

bionika media

2022

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.

Оформить подписку на 2023 год можно в любом почтовом отделении по каталогу «Почта России». Подписной индекс: ПР 313 (полугодовая).

Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!



**Contour™
plus ONE**
КОНТУР™ ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови

- Высокая точность, удобство в использовании¹
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»²
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску³
- Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)

№ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

*Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.

1. Bailey T.S. et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 736-43.

2. Katz L.B. et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26.

3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10; 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253

