

# CONSILIUM MEDICUM

Том 22, №12, 2020

VOL. 22, No. 12, 2020

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



## МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ПАЦИЕНТУ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

### MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE PATIENT IN REAL CLINICAL PRACTICE

Леонардо да Винчи и медицина

Оценка длительности интервала *QT* у пациентов с COVID-19 на фоне лечения

Коморбидный пациент с бронхолегочной патологией

Хроническая сердечная недостаточность: новые возможности терапии

Новые данные в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий

Гиперурикемия у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Про- и синбиотики в лечении заболеваний кишечника

Внепищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Эндоскопическое стентирование при злокачественных респираторно-дигестивных фистулах

Применение информационных технологий для оптимизации лечения мочекаменной болезни

Таргетная биопсия простаты в диагностике рака предстательной железы

Саркоидоз, индуцированный цветной татуировкой

Медико-социальная помощь лицам пожилого возраста

CONSILIUM  
MEDICUM

# OmniDoctor

www.omnidocor.ru

## Портал для врачей, провизоров и фармацевтов



### 17 периодических изданий в электронном виде

Издаем научные журналы и газеты для врачей, провизоров и фармацевтов



### Удобство получения информации

Печатные издания, электронная библиотека, видеоматериалы доступны на различных видах устройств



### 5000+ авторов

Лучшие отечественные и зарубежные специалисты, ведущие эксперты из различных областей медицины



### Издаем журналы с 1999 года

Специалисты в области здравоохранения доверяют нам с 1999 года!



### Мероприятия

Проводим собственные вебинары с ведущими экспертами из различных областей медицины, а также предлагаем тематические конференции и выставки партнеров.



### 17 периодических изданий для врачей и провизоров



### Медiateка

Полезные материалы для врачей, провизоров и фармацевтов. Записи вебинаров и подкастов.



127055, Россия, Москва,  
ул. Новослободская, 31с4  
Телефон: +7 (495) 098-03-59  
Сайт: [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)  
E-mail: [subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.  
Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

## Главный редактор журнала:

**Фомин Виктор Викторович,**

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,  
Первый Московский государственный  
медицинский университет  
им. И.М. Сеченова (Сеченовский  
Университет), Москва, Россия

## Главный редактор номера:

**Дворецкий Леонид Иванович,**

д.м.н., профессор, Первый Московский  
государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

## Редакционная коллегия, Consilium Medicum, 2020, том 22, №12

**Насонов Евгений Львович,**

академик РАН, д.м.н., профессор,  
Научно-исследовательский институт ревма-  
тологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Яхно Николай Николаевич,**

академик РАН, д.м.н., профессор,  
Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Пушкарь Дмитрий Юрьевич,**

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Московский  
государственный медико-стоматологиче-  
ский университет им. А.И. Евдокимова,  
Москва, Россия

**Авдеев Сергей Николаевич,**

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Научно-  
исследовательский институт пульмонологии,  
Москва, Россия

**Мартынов Анатолий Иванович,**

академик РАН, д.м.н., профессор,  
Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова,  
Москва, Россия

**Маев Игорь Вениаминович,**

академик РАН, д.м.н., профессор,  
Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова,  
Москва, Россия

**Ткачева Ольга Николаевна,**

д.м.н., профессор, Российский  
геронтологический научно-  
клинический центр,  
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере  
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

**Свидетельство о регистрации:** ПИ №ФС77-63969.

**Периодичность:** 12 раз в год.

**УЧРЕДИТЕЛЬ:** ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 55 тыс. экз.

**Каталог «Пресса России»** 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором: [orscience.ru](http://orscience.ru)

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может  
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет  
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение  
данного производственно-практического издания допускаются  
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,  
опубликованных в журнале, допускается только с письменного  
разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.

## ИЗДАТЕЛЬ:

**ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»**

**Адрес:** 127055, Москва, а/я 106

**Сайт:** [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)

**Отдел рекламы и маркетинга:**

Юлия Агафонова

[j.agafonova@omnidocor.ru](mailto:j.agafonova@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

[n.timakova@omnidocor.ru](mailto:n.timakova@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

[s.ogneva@omnidocor.ru](mailto:s.ogneva@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Светлана Каргина

[s.kargina@omnidocor.ru](mailto:s.kargina@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (доб. 330)

**Работа с подписчиками:**

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

**Адрес:** 127055, Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31с4

**Телефон:** +7 (495) 098-03-59

**Сайт:** [orscience.ru](http://orscience.ru)

**E-mail:** [or@hpmrp.ru](mailto:or@hpmrp.ru)

**Главный редактор издательства:**

Борис Филимонов

**Исполнительный директор:**

Звелина Батова

**Научные редакторы:**

Маргарита Капелович, Елена Наумова

**Литературный редактор-корректор:**

Марина Витвицкая

**Дизайн и верстка:** Сергей Сиротин

**Типография:**

ООО «Тверской Печатный Двор»

170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

## Editor-in-Chief:

### Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Editor-in-Chief of the issue:

### Leonid I. Dvoretzky,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Editorial Board, Consilium Medicum, 2020, Volume 22, No. 12

### Evgenii L. Nasonov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

### Nikolai N. Iakhno,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Dmitrii Yu. Pushkar,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

### Sergei N. Avdeev,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

### Anatoliy I. Martynov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

### Igor V. Maev,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

### Olga N. Tkacheva,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

**Registration number:** ПИ №ФЦ77-63969.

**Publication frequency:** 12 times per year.

## FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 55 000 copies.

**Catalogue "Pressa Rossii" 11776.**

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

[orscience.ru](http://orscience.ru)

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2020.

## PUBLISHER:

### CONSILIUM MEDICUM

**Address:** P.O. box 106,  
Moscow, Russia

**Website:** [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)

## Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Agafonova

[j.agafonova@omnidocor.ru](mailto:j.agafonova@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova

[n.timakova@omnidocor.ru](mailto:n.timakova@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva

[s.ogneva@omnidocor.ru](mailto:s.ogneva@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Svetlana Kargina

[s.kargina@omnidocor.ru](mailto:s.kargina@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (ext. 330)

## Subscription:

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

**Address:** 31b4 Novoslobodskaya st.,  
Moscow, Russia

**Phone:** +7 (495) 098-03-59

**Website:** [orscience.ru](http://orscience.ru)

**E-mail:** [or@hpmp.ru](mailto:or@hpmp.ru)

## Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

## Chief Executive:

Evelina Batova

## Science editors:

Margarita Kapelovich, Elena Naumova

## Literary Editor-proofreader:

Marina Vitvitskaya

## Design and layout: Sergey Sirotn

## Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Хайтов Р.М., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)

**БОЛЕЗНИ УША, ГОРЛА И НОСА**

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н.  
 (Москва)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)  
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)  
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)  
 Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Ливзан М.А., профессор, д.м.н. (Омск)  
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Мишушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)  
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н.  
 (Витебск, Республика Беларусь)  
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ**

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ**

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н.  
 (Витебск, Республика Беларусь)  
 Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)  
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)  
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)  
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ**

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**КАРДИОЛОГИЯ**

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор,  
 д.м.н. (Кемерово)  
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Санкт-Петербург)

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА**

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

**НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Крылов В.В., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Литхтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)  
 Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Илькович М.М., профессор, д.м.н.  
 (Санкт-Петербург)  
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)  
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)

**РЕВМАТОЛОГИЯ**

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

**УРОЛОГИЯ**

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Забилов К.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)  
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)

**ФТИЗИАТРИЯ**

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

**ХИРУРГИЯ**

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Кириенко А.И., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Покровский А.В., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
 Мельниченко Г.А., академик РАН,  
 профессор, д.м.н. (Москва)  
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)  
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.  
 (Москва)  
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор,  
 д.м.н. (Москва)

**OBSTETRICS and GYNECOLOGY**

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY**

Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**OTORHINOLARYNGOLOGY**

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTERNAL MEDICINE**

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)  
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GASTROENTEROLOGY**

Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GERONTOLOGY and GERIATRICS**

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**DERMATOLOGY**

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)  
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTENSIVE THERAPY**

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)  
 Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY**

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**CARDIOLOGY**

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)  
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**RADIOLOGY**

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**NEUROLOGY**

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PULMONOLOGY**

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)  
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**RHEUMATOLOGY**

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**UROLOGY**

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Konstantin I. Zabirotov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)  
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PHTHISIOLOGY**

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**SURGERY**

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOCRINOLOGY**

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

# Содержание

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

**Леонардо да Винчи и медицина. Взгляд из прошлого**

Л.И. Дворецкий

9

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Оценка длительности интервала QT у пациентов с COVID-19 на фоне лечения гидроксихлорохином и азитромицином**

Ф.А. Орлов, А.А. Зайцев, Г.Е. Кубенский, Т.Н. Пантюхова

15

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Гиперурикемия у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и чрескожные коронарные вмешательства**

О.Ю. Миронова, В.В. Фомин

20

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Связь фактора роста фибробластов 21 с метаболическим фенотипом и жировыми депо у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением**

Е.А. Железнова, Ю.В. Жернакова, М.А. Шария, Н.В. Блинова, М.О. Азимова, Т.В. Шарф, В.П. Масенко, И.Е. Чазова

23

ОБЗОР

**Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ибупрофена при заболевании COVID-19: систематический обзор**

М.В. Леонова

31

ОБЗОР

**Про- и синбиотики в лечении заболеваний кишечника: на какие эффекты мы можем рассчитывать?**

О.В. Гаус, М.А. Ливзан

37

ОБЗОР

**Внепищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: в фокусе ларингофарингеальный рефлюкс**

Д.И. Трухан, Н.А. Чусова, О.В. Дрокина

44

ОБЗОР

**Эндоскопическое стентирование при злокачественных респираторно-дигестивных фистулах**

А.И. Иванов, В.А. Попов, М.В. Бурмистров

53

ОБЗОР

**Важность контроля гликемии у больных с ранними формами нарушения углеводного обмена в целях профилактики сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии**

И.И. Кочергина

57

ОБЗОР

**Применение информационных технологий для оптимизации лечения мочекаменной болезни**

С.С. Туманян, И.В. Лукьянов, О.Б. Лоран

63

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Таргетная биопсия простаты в диагностике рака предстательной железы: результаты проспективного группового исследования**

А.В. Окишев, А.В. Говоров, А.О. Васильев, А.В. Садченко, К.Б. Колонтарев, А.В. Бормотин, Ю.А. Ким, Б.А. Кузин, К.К. Рамазанов, Д.Ю. Пушкарь

69

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Саркоидоз, индуцированный цветной татуировкой**

И.Ю. Голоусенко

74

ОБЗОР

**Медико-социальная помощь лицам пожилого возраста (обзор литературы)**

М.А. Королев

77

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Особенности синдрома старческой астении и системного интерлейкинового профиля у пожилых пациентов с сочетанной глаукомой и катарактой**

М.М. Яблоков

81

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Клинико-функциональные особенности и проблемы реабилитации больных остеопорозом пожилого возраста в сочетании с сопутствующей патологией**

С.Е. Дымнова, В.В. Сергеева

84

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Влияние реабилитационных мероприятий на когнитивную дисфункцию пациентов старших возрастных категорий после хирургического лечения ядерной катаракты**

Е.В. Попова

89

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ

**Коморбидный пациент с бронхолегочной патологией: фокус на нарушения микроциркуляции**

93

СИМПОЗИУМ

**Венозные тромбозы: что нового в лечении и профилактике**

97

СИМПОЗИУМ

**Новые данные в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий**

102

СИМПОЗИУМ

**Хроническая сердечная недостаточность 2020: новые возможности терапии**

110

СИМПОЗИУМ

**Кардиология 2020. Пациент с хронической сердечной недостаточностью: новая траектория жизни**

113

# Contents

HISTORY OF MEDICINE

<b>Leonardo da Vinci and medicine. A glimpse from the past</b> Leonid I. Dvoretzky	9
	ORIGINAL ARTICLE
<b>Assessment of the duration of QT interval in patients with COVID-19 during treatment with hydroxychloroquine and azithromycin</b> Filipp A. Orlov, Andrei A. Zaitsev, Gleb E. Kubenskii, Tatiana N. Pantiukhova	15
	ORIGINAL ARTICLE
<b>Hyperuricemia in patients with stable coronary artery disease and arterial hypertension and percutaneous coronary interventions</b> Olga Iu. Mironova, Viktor V. Fomin	20
	ORIGINAL ARTICLE
<b>Association of fibroblast growth factor 21 with metabolic phenotype and fat depots in young adults with abdominal obesity</b> Ekaterina A. Zheleznova, Juliya V. Zhernakova, Merab A. Shariia, Nataliia V. Blinova, Marina O. Azimova, Tatiana V. Sharf, Valerii P. Masenko, Irina E. Chazova	23
	REVIEW
<b>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and ibuprofen for COVID-19: a systematic review</b> Marina V. Leonova	31
	REVIEW
<b>Pro- and synbiotics in the treatment of intestinal diseases: what effects can we expect?</b> Olga V. Gaus, Maria A. Livzan	37
	REVIEW
<b>Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease: laryngopharyngeal reflux in focus</b> Dmitry I. Trukhan, Natalia A. Chusova, Olga V. Drokina	44
	REVIEW
<b>Endoscopic stenting for malignant respiratory-digestive fistulas</b> Aleksiej I. Ivanov, Vladimir A. Popov, Mihail V. Burmistrov	53
	REVIEW
<b>The importance of glycemic control in patients with early forms of carbohydrate metabolism disorders in order to prevent type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology</b> Irina I. Kochergina	57
	REVIEW
<b>Application of information technology to optimize treatment of urolithiasis</b> Sargis S. Tumanian, Igor V. Luk'ianov, Oleg B. Loran	63
	ORIGINAL ARTICLE
<b>Targeted prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: results from a prospective cohort study</b> Artem V. Okishe, Alexander V. Govorov, Alexander O. Vasilyev, Anton V. Sadchenko, Konstantin B. Kolontarev, Alexey V. Bormotin, Yuriy A. Kim, Boris A. Kizun, Kerim K. Ramazanov, Dmitriy Y. Pushkar	69
	CLINICAL CASE
<b>Sarcoidosis induced by a color tattoo</b> Igor Yu. Golousenko	74
	REVIEW
<b>Medical and social assistance elderly persons (literature review)</b> Maxim A. Korolev	77
	ORIGINAL ARTICLE
<b>Features of senile asthenia syndrome and systemic interleukin profile in elderly patients with combined glaucoma and cataract</b> Maxim M. Yablokov	81
	ORIGINAL ARTICLE
<b>Clinical-functional features and problems of rehabilitation in patients with osteoporosis of the elderly age in combination with accompanying pathology</b> Svetlana E. Dymnova, Vera V. Sergeeva	84
	ORIGINAL ARTICLE
<b>Impact of rehabilitation measures on cognitive dysfunction in older patients after surgical treatment of nuclear cataract</b> Evgenia V. Popova	89
	CONFERENCE PROCEEDINGS
<b>Comorbid patient with bronchopulmonary pathology: focus on microcirculation disorders</b>	93
	SYMPOSIUM
<b>Venous Thromboembolism: What's New in Treatment and Prevention</b>	97
	SYMPOSIUM
<b>New data in the treatment of patients with atrial fibrillation</b>	102
	SYMPOSIUM
<b>Chronic heart failure 2020: new treatment options</b>	110
	SYMPOSIUM
<b>Cardiology 2020. The patient with chronic heart failure: a new trajectory of life</b>	113

# Леонардо да Винчи и медицина. Взгляд из прошлого

Л.И. Дворецкий✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉dvoretzki@mail.ru

## Аннотация

Статья посвящена творческой роли Леонардо да Винчи в анатомии, медицине и патологии человека. Обсуждаются основные открытия Леонардо в различных областях медицины с позиций современной научно-практической медицины. Обсуждаются характер заболевания Леонардо и возможные причины его смерти.

**Ключевые слова:** Леонардо да Винчи, анатомия, кардиология, Везалий, Мона Лиза, ксантелазмы.

**Для цитирования:** Дворецкий Л.И. Леонардо да Винчи и медицина. Взгляд из прошлого. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200524

## History of Medicine

# Leonardo da Vinci and medicine. A glimpse from the past

Leonid I. Dvoretzky✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉dvoretzki@mail.ru

## Abstract

The article is devoted to the creative role of Leonardo da Vinci in human anatomy, medicine and pathology. It discusses main discoveries of Leonardo in various fields of medicine from the standpoint of modern scientific and practical medicine. The nature of Leonardo's illness and the possible causes of his death are discussed.

**Key words:** Leonardo da Vinci, anatomy, cardiology, Vesalius, Mona Lisa, xanthelasma.

**For citation:** Dvoretzky L.I. Leonardo da Vinci and medicine. A glimpse from the past. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200524

Жизнь и творчество Леонардо да Винчи свидетельствуют о его неопенимом вкладе в различные сферы общечеловеческой культуры, в том числе медицину. Несмотря на то что Леонардо посвящено колоссальное количество литературы, подробнейшим образом изучена его жизнь, многое в его творчестве остается загадочным и по-прежнему продолжает будоражить умы людей, в том числе медиков. Живопись и медицина в ее различных ипостасях соединились в творчестве мастера в уникальную ассоциацию науки и искусства, взаимно обогащая друг друга. Леонардо как никто другой понимал, что художнику необходимо изучать медицину, и прежде всего анатомию человека, для воплощения найденного и увиденного на полотне или в рисунках. В свою очередь, анатомические находки и особенности побуждали его изучать физиологические основы и характер патологии человека. Данная статья является попыткой осветить и осмыслить значение трудов Леонардо для медицины в свете интеграции живописи и медицины, а также в историческом аспекте с позиций современной медицины.

Аура нетривиальности вокруг этого человека возникла уже с момента появления его на свет. Леонардо родился в местечке Винчи, недалеко от Флоренции. Он оказался внебрачным сыном зажиточного нотариуса и простой крестьянки, что в известной степени не могло не повлиять на его дальней-

*Пророк, иль Демон, иль Кудесник  
Загадку вечную храня,  
О, Леонардо, ты – предвестник  
Еще неведомого дня.*

*Смотрите, вы, больные дети  
Больных и сумрачных веков,  
Во мраке будущих столетий  
Он непонятен и суров.*

Д. Мережковский

шую карьеру. Леонардо не имел фамилии в современном смысле; «да Винчи» означает просто «(родом) из городка Винчи». Полное его имя – *Leonardo di ser Piero da Vinci* (итал.), то есть «Леонардо, сын господина Пьеро из Винчи». С раннего детства выявилось, что он амбидекстр (владеющий одинаково правой и левой руками без выделения ведущей) и страдает дислексией. А тут еще отец замечает у мальчика необычайные способности в живописи и отдает его в одну из известных мастерских художника и скульптора Андреа Веррокьо, что стало важным этапом в жизни и формировании художественного мира Леонардо. В этой мастерской он проведет 12 лет. Вскоре Леонардо становится членом Гильдии святого Лукаса, объединявшей врачей, аптекарей и художников. В этом было некое предзнаменование того, что в будущем занятия живописью и медициной станут основной деятельностью и страстью Леонардо. Гиль-

дия находилась во флорентийском госпитале Санта Мария Нуова, в котором Леонардо начинает с большим усердием изучать анатомию человека.

Однако во Флоренции Леонардо не находит должного применения своим способностям ни как ученый-инженер, ни как живописец, и поэтому около 1482 г. он поступает на службу к миланскому герцогу Лодовико Моро. Первый миланский период творчества Леонардо (1482–1499 гг.) оказался наиболее плодотворным. После захвата Милана французскими войсками Леонардо покидает город. Начинается пора его скитаний: Флоренция, Рим, снова Милан. В конце концов, серьезно повздорив со своим вечным соперником Микеланджело, Леонардо да Винчи переезжает по приглашению французского короля Франциска I во Францию, как оказалось, навсегда. Король предоставляет ему поместье Сен Клу, находящееся недалеко от королевского замка Амбуаз, где Леонардо и окончил свой жизненный путь.

## Леонардо да Винчи или Андрей Везалий?

Уже в юношеские годы живопись побудила Леонардо углубленно изучать анатомию. Он посещал мастерскую, где производились вскрытия трупов с целью изучения строения мышц и суставов. В 1487–1495 гг. Леонардо серьезно занимался анатомическими исследованиями во Флоренции и продолжил их в Милане, уделив при этом особое вни-

мание не только строению, но также функциям скелета, мышц и внутренних органов. Большую помощь в изучении анатомии человека ему оказал преподававший в университете Павия Марко Антонио делла Торре (1481–1511). Этот врач и анатом, по-видимому, – один из первых, кто начал изучать медицину, пытаясь пролить истинный свет на анатомию, окруженную до того времени густым мраком невежества. При этом художника и врача объединило общее стремление – заменить схоластическую анатомию арабских толкователей Гиппократов и Галена опытом и наблюдением над природой, исследовать строение живого тела. Для этого нужны были исследования соответствующих объектов, а между тем доступ к мертвым телам для анатомического исследования был в те времена не только трудным, но и опасным делом в связи с существовавшим запретом папы Бонифация VIII. Однако стремление к познанию не останавливало людей ни перед чем в добывании трупов: их покупали за большие деньги у палачей и больничных гробовщиков, отнимали силой, крали с виселиц, вырывали из могил на кладбищах. Именно в таких незаконных действиях впоследствии будет обвинен Леонардо своими братьями, не пожелавшими уступить ему долю наследства после смерти отца.

Не следует, однако, забывать, что Леонардо начал свои исследования в области анатомии человека не на пустом месте. Еще в XIII в. король Фридрих II, основавший школу в городе Салерно, разрешил производить вскрытие тел казненных преступников, несмотря на существовавшие тогда запреты церкви. Более того, практикующим хирургам Фридрих II даже запретил заниматься своей профессиональной деятельностью без изучения анатомии. Приблизительно в это же время в Болонье появилась школа, в которой проводилось вскрытие тел умерших, причины смерти которых оставались неясными. Приоритет посмертного исследования умерших лиц в «долеонардовскую эпоху» принадлежал Мондино ди Луцци (1270–1326), преподававшему в Болонском университете практическую медицину и хирургию и первым включившему систематическое изучение анатомии в программу медицинского образования. В январе 1315 г., за 200 лет до Леонардо, он произвел первое вскрытие перед студентами и специалистами Болонского университета. Вскрытие проводилось с разрешения Ватикана и с использованием трупа казненной женщины [1].

Основываясь на собственных анатомических исследованиях, Мондино ди Луцци создал в начале XIV в. учебник «Анатомия», лаконично описывающий

расположение органов и оставшийся фундаментальным трудом вплоть до времен Леонардо. Как видно, уже начиная с XIII в. придавалось важное значение изучению медиком анатомии человека, которая начала преподаваться в университетах. Однако качество преподавания оставалось не столь высоким из-за отсутствия прежде всего качественного иллюстративного материала. Все, чем располагали университеты, – грубые гравюры на дереве и эстампы, передававшие приблизительно и не очень четко строение скелета и изображения внутренних органов. И вот здесь появился Леонардо, словно почувствовав, что настал его час как анатома-художника новой формации.

Вклад в изучение анатомии Леонардо как художника оказался неоценимым с точки зрения точности изображения различных анатомических структур, что дало возможность обучения анатомии на новом уровне. Ведь до Леонардо представители медицины мало интересовались анатомическими рисунками, а многие из них и вовсе оспаривали их необходимость на страницах книг, считая, что они отвлекают студентов от текста. Но все рисунки Леонардо были настолько ясны и убедительны, что никто больше не смог отрицать значения этих рисунков в преподавании медицины и анатомии [2]. Существовало, что Леонардо впервые воспроизводил в анатомических зарисовках многопроекционное изображение частей человеческого тела, что использовалось в дальнейшем другими анатомами. Рисунки Леонардо настолько точны и в то же время прекрасны, что трудно решить, где кончается искусство и начинается наука. Вот что писал в своих заметках сам мастер: «Тому, кто мне возразит, что лучше изучать анатомию на трупах, чем по моим рисункам, я отвечу: это было бы так, если бы ты мог видеть в одном сечении все, что изображает рисунок; но какова бы ни была твоя проницательность, ты увидишь и узнаешь лишь несколько вен. Я же, дабы иметь совершенное знание, произвел сечения более чем десяти человеческих тел различных возрастов, разрушая все члены, снимая до последних частиц все мясо, окружавшее вены, не проливая крови, разве только чуть заметные капли из волосных сосудов. И когда одного тела не хватало, потому что оно разлагалось во время исследования, я рассекал столько трупов, сколько требовало совершенное знание предмета, и дважды начинал одно и то же исследование, дабы видеть различия. Умножая рисунки, я даю изображение каждого члена и органа так, как будто ты имел их в руках и, повертывая, рассматривал со всех сторон, внутри и

снаружи, сверху и снизу» [3]. В этих словах Леонардо предстает перед нами как профессионал-анатом, владеющий в совершенстве методикой вскрытия тел, заложивший, быть может, основы сравнительной анатомии, опирающийся только на полученные в ходе секционных исследований данные. О высоком мастерстве вскрытий свидетельствуют минимальные кровотечения, почти невидимые капли крови из мельчайших сосудов – капилляров, о существовании которых Леонардо уже тогда был осведомлен и называл их «волосными сосудами». Он находил никому не известные, замурованные в соединительнотканых участках тела тончайшие кровеносные сосуды и нервы, разветвления вен. Их находила, ощупывала скальпелем и обнажала его легендарная левая рука, которая была настолько сильной, что гнула подковы, и настолько нежной, что ощущала тайную прелесть в улыбке Джоконды.

Масштабы анатомических исследований Леонардо, опередивших свое время, наряду со сделанными им поразительными по точности изображениями рисунками впечатляют современников и позволяют считать именно его анатомом новой формации, который первым начал изучать анатомию с помощью систематических тщательных посмертных исследований при вскрытии трупов. Проводившиеся до Леонардо анатомирования человеческого тела не являлись самостоятельным методом исследования, а скорее лишь наглядно иллюстрировали тексты Галена, который сам производил в основном вскрытия животных. Эпиграфом многочисленных дневниковых записей Леонардо, в частности по анатомии человека, может явиться одна из его записей: «Многие будут считать себя вправе упрекнуть меня, указывая, что мои доказательства идут вразрез с авторитетом некоторых мужей, находящихся в великом почете, почти равном их незрелым суждениям; не замечают они, что мои предметы родились из простого и чистого опыта, который есть истинный учитель».

К сожалению, анатомические исследования Леонардо и созданный им уникальный по тем временам иллюстративный материал оказались недоступными на долгое время и не могли быть использованы для дальнейших исследований и преподавания анатомии. По этим же причинам истинный образ Леонардо-анатома оставался вплоть до XVIII в. неведомым потомкам. Быть может, именно поэтому лавры «отца анатомии» достались Андрею Везалию, с именем которого связано становление анатомии как научной дисциплины. А. Везалий изучал медицину в Париже и Падуе, где получил звание бакалавра, а затем доктора

медицины. После того как в 1537 г. (через 18 лет после смерти Леонардо) он публично произвел вскрытие трупа, Сенат Венецианской республики назначил 23-летнего Везалия профессором хирургии Университета Падуи и обязал его преподавать анатомию. А. Везалий правильно описал скелет человека, мышцы и многие органы, хотя, как оказалось, это сделал и прекрасно изобразил до него Леонардо. В 1543 г. в Базеле вышел в свет главный труд Везалия «О строении человеческого тела» (*“De Humanis corporis fabrica”*), в котором он обобщил достижения анатомии предыдущих столетий и собственные данные, полученные в результате многочисленных вскрытий. Примечательно, что в своем труде Везалий применил принцип многопроеекционного представления частей тела человека, которое впервые воспроизвел Леонардо. Свой монументальный труд Везалий посвятил Карлу V, который вскоре предложил ему занять пост придворного врача, на что Везалий согласился и покинул университет, а кафедру занял известный анатом и врач Габриэль Фаллопий. Со смертью Везалия и Фаллопия завершилась блестящая эпоха целой плеяды анатомов Падуанского университета, заложивших фундамент научной анатомии и ставших как бы продолжателями дела Леонардо да Винчи, с исследованиями которого ни Везалий, ни Фаллопий, скорее всего, не были знакомы.

### Рисунки Леонардо – прообраз будущих анатомических атласов

Рисунки Леонардо, изображающие анатомически предельно точно каждую часть человеческого тела, различные органы, кости, мышцы, отражают интерес мастера к механике движения тела, сгибанию и выпрямлению конечностей, особенностям походки и осанки человека. Острый исследовательский ум побуждал Леонардо изучать при вскрытиях различные структуры, отвечающие за соответствующие функции, а гений художника и инженера-математика позволял с абсолютной точностью воспроизводить сложные анатомические формы человека.

Большое внимание в своих рисунках Леонардо обращает на суставы позвонков, что подтверждает желание исследовать двигательные функции человека. Кстати, Леонардо первым определил число позвонков у человека и наиболее точно воспроизвел форму позвоночного столба. При этом отдельно изображались шейный отдел позвоночника, в том числе I шейный позвонок (атлант – atlas), II (осевой – axis) и III. Схематично представлен спинной мозг, а также один из нервов каудальной группы. Леонардо первым предположил, что мышцы шеи

удерживают шейный отдел позвоночника наподобие канатов, удерживающих мачту корабля. При анализе рисунков Леонардо ученые приходят к заключению, что он первым смог передать изгиб и наклон позвоночника, а также показать, насколько плотно позвонки прижимают друг к другу.

Анатомические рисунки Леонардо да Винчи отличались удивительной точностью и иногда опережали в этом отношении иллюстрации к выдающимся медицинским трактатам его времени. Специалисты-анатомы, исследовавшие его записи, уверены, что труды да Винчи по анатомии обогнали его время на сотни лет и в какой-то степени могут помочь нам в понимании человеческого тела и сегодня [4]. И по сей день анатомические рисунки в учебниках и анатомических атласах воссоздают по принципу, предложенному Леонардо да Винчи. В своей книге с рисунками, изображающими человеческие органы, Леонардо написал на полях: «Да поможет мне Всевышний изучить природу людей, их нравов и обычаев так же, как я изучаю внутреннее строение человеческого тела». Проявляя интерес к строению человеческого тела и восхищаясь его анатомическим совершенством и геометрической строгостью, Леонардо создал знаменитую иллюстрацию «Витрувианский человек», доказывающую пропорциональность нашего тела. С раскинутыми руками и расставленными ногами фигура человека вписывается в круг, а с сомкнутыми ногами и приподнятыми руками – в квадрат, образуя при этом крест.

К сожалению, долгое время эти рисунки, представляющие несомненную ценность для обучения, не были доступными. Изучение рисунков Леонардо и его рукописей, большей частью зашифрованных, началось лишь в конце XVIII в. Они впервые найдены в 1778 г. в Кенсингтоне секретарем короля Георга III и переданы в королевскую библиотеку в Виндзоре. До нашего времени дошло несколько сотен этих изображений, главным образом костной и мышечной систем. Большая часть этих рисунков находилась в руках миланского живописца Франческо Мельци, ученика Леонардо, сопровождавшего его во Францию и перевезшего в Италию после смерти учителя завещанные ему рукописи и книги Леонардо. Именно от Мельци получил некоторые сведения о Леонардо его биограф Вазари, который встречался с Мельци в 1566 г.

### Леонардо в зеркале кардиологии

В своих исследованиях Леонардо не ограничился только описанием анатомических структур человека, а занимался также вопросами патологии, из-

менениями в органах при различных заболеваниях. Морфологические исследования, связанные непосредственно со вскрытием человеческого тела, побуждали Леонардо к изучению функций различных частей тела живых организмов, что относилось уже к сфере физиологии. В его рабочей тетради появляются вопросы, которыми он особенно занимался, а именно: «причины и принципы проявления дыхания, кашля, зевоты, чихания, рвоты, а также биение сердца, мочевыделение, чувственные раздражения и другие естественные телесные процессы».

Леонардо первым указал на автономность работы сердца. «Сердце – это мышца, которая спонтанно сокращается», – писал он, а аорта обеспечивает поступление крови, «тепла» и «энергии» во все части организма [4].

Одно из самых впечатляющих открытий Леонардо касалось неясной темы о том, как закрываются аортальные клапаны. Он определил, что при закрытии аортальных клапанов желудочек все еще сокращается. Это происходит под влиянием вихревых токов, создаваемых воздействием на кровотоки через проксимальный отдел аорты синусов, описанных почти два века спустя болонским анатомом Антонио Вальсальва. Синусы Вальсальвы, или синусы аорты, – выпячивание (пазухи) стенки аорты, соответствующее полулунным заслонкам клапанов аорты. Их глубина различна и колеблется от 1,5 до 3 мм. Леонардо элегантно продемонстрировал это, используя модель проксимального отдела аорты и желудочкового оттока, через которые он пропускал воду, содержащую просо, позволявшую визуализировать модели течения и турбулентности, создаваемые в текущей жидкости. И только через 400 лет эта гениально разработанная теория окончательно доказана и (повторно) открыта с использованием красителей и методов кинердиографии.

Не меньше заслуг Леонардо да Винчи и в области патологии сердечно-сосудистой системы, которые можно оценить с позиций современных представлений. В истории медицины Леонардо по праву можно считать первым, кто представил морфологическое описание атеросклероза коронарных артерий. Однажды ему пришлось проводить вскрытие тела старика, который до конца своей жизни считал себя здоровым и умер «тихой смертью». Оказалось, что все сосуды скончавшегося человека были сильно утолщены, а в некоторых местах выглядели окостеневшими и «уже не могли снабжать сердце кровью», как предположил Леонардо. В сообщении да Винчи говорится: «Некоторые сведения, собранные мной о его жизни перед смертью,

говорят мне о его возрасте; он прожил 100 лет и в канун смерти не чувствовал ничего другого, кроме старческой слабости... Я провел вскрытие, целью которого являлось установить причины такой безболезненной смерти, и обнаружил, что смерть наступила вследствие бессилия, проявившегося в отказе работоспособности крови и артерий, обслуживающих сердце и другие сопутствующие органы (в общем, это была аорта, иначе – главная артерия), и я записал на пергаменте, что обнаружил их изуродованными и сморщенными» [4].

Эта запись представляет собой некий клиничко-патологоанатомический эпизод о течении заболевания и причине смерти пациента, которая заключалась в поражении коронарных артерий атеросклерозом с кальцинозом. Леонардо не только первым описал измененные коронарные артерии, но и установил различную выраженность поражения сосудов, которые, как он увидел, «были сильно утолщены, а в некоторых местах выглядели окостеневшими». Особенностью данного случая можно считать бессимптомное течение болезни у больного с выраженным поражением коронарных сосудов. Получается, что да Винчи принадлежит приоритет описания безболевого ишемии миокарда. Кроме того, обнаруженные выраженные изменения сосудов у умершего старика показали ему достойными особого внимания, поскольку примерно в это же время Леонардо произвел вскрытие трупа 12-летнего ребенка, у которого все артерии были мягкими и прямыми, т.е. картина представляла «полную противоположность случаю со стариком». Иными словами, Леонардо первым указал на «возрастной риск» поражения коронарных сосудов [5]. «Когда сосуды стареют, они теряют прямолинейность своего разветвления и становятся более складчатыми или извилистыми», и их оболочка становится настолько толстой, что закрывает и претворяет движение крови», – писал Леонардо в своих записных книжках.

Основываясь на своих предыдущих гидродинамических исследованиях потока воды в реках, Леонардо сделал несколько предположений, говоря о «постоянном напряжении на стенке артерий» и о «недостатке питания в медиальной стенке артерии, удаленной от крови, питающей ее». Напомним, что все это происходило почти пять веков назад, но знание (точнее, постоянное стремление к познанию) анатомии, физиологии, гидравлики позволяло Леонардо высказать определенные концепции относительно физиологии кровообращения. И это почти за 300 лет до основополагающих работ Уильяма Гарвея!

Леонардо принадлежит приоритет художественного описания одного из визуальных признаков гиперлипидемии – ксантелазма, изображенных на знаменитом портрете Моны Лизы. Пристальное внимание к шедевру мастера не только художников, искусствоведов, но и медиков позволило установить одну весьма интересную деталь, которая не могла ускользнуть от всевидящего ока Леонардо да Винчи. Тщательное изучение портрета позволило обнаружить на внутренней части левого верхнего века мадонны Лизы желтоватое пятно (рис. 1), а на коже тыльной стороны правой кисти в области указательного пальца – узловатое образование длиной около 3 см (рис. 2). Опубликованная в 1974 г. фотография картины в инфракрасном свете свидетельствовала, что это желтое пятно на коже верхнего века изображено именно при написании картины, а не является результатом последующих изменений красок на полотне. Значит, Леонардо изобразил те детали на лице и кисти, которые увидел у женщины, и не счел нужным завуалировать.

Таким образом, Леонардо да Винчи, сам того не подозревая, первым изобразил клинический симптом гиперлипидемии в виде ксантелазм и сухожильных ксантом. А через 150 лет, в 1663 г., ксантелазмы еще раз напомнят о себе, но не в медицинских трудах, а вновь на художественном полотне. Франс Хальс создает портрет старой женщины с наличием классических сухожильных ксантом кисти (рис. 3, 4). И только более чем через 300 лет, в 1852 г., Addison описал большую ксантому, а в 1873 г. Fagge представил клиническое описание случая ксантоматоза с наличием сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, основные открытия Леонардо да Винчи в области физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы заключаются в следующем:

- описание атеросклеротического поражения коронарных сосудов, приводящего к их сужению;
- указание на роль избыточного поступления в кровь «вредных продуктов питания» в развитии этих поражений;
- описание безболевого формы ишемии миокарда;
- «визуальное описание» ксантелазм и сухожильных ксантом;
- идентификация сердца как мышцы;
- происхождение тепла в результате сокращения сердца;
- укорочение размеров желудочка во время его сокращения;
- установление соответствия между артериальным пульсом и сокращением желудочков сердца;

- закрытие аортального клапана при еще сокращающемся левом желудочке;
- построение различных экспериментальных моделей, в частности стеклянной модели, позволяющей наблюдать движение крови в сердце.

## Мультидисциплинарность Леонардо да Винчи в медицине

Изучая на трупах беременных женщин последовательные ступени развития зародыша в матке, Леонардо установил сходство в строении тел людей и животных, не только четвероногих, но также рыб и птиц, к которым художник испытывал особую привязанность.

Анатом Леонардо проявил незаурядные знания в эпидемиологии, течении заболевания и лечебных мероприятиях при чуме, разразившейся в Милане в 1484 г., бушевавшей почти два года и унесшей тысячи человеческих жизней. Видя бессилие врачей остановить чуму, он делает, по-видимому, недалеко от истины и правильное с позиций врача заключение, что прописываемые лекарства только ускоряют смерть больных чумой. Леонардо имел в виду прежде всего слабительные средства и кровопускания, часто приводящие к фатальным исходам. Вот как он критически оценивает действия врачей: «Каждый человек ищет возможность оплатить хлопоты врача, чтобы тот смог дать отпор приходящему разрушению жизни. Итак, по всей видимости, врачи – состоятельные люди... Беспокойся о своем здоровье, и это будет наилучший способ твоей защиты от врачей. Ибо их микстуры всего лишь разновидность алхимии». Поражает не только «клиническая проницательность» Леонардо, но и понимание важной роли сопротивляемости организма при тяжелой инфекции.

Остается лишь сожалеть о потере медициной столь способного и незаурядного человека, как Леонардо, который не смог целиком посвятить себя медицине, получить соответствующее образование и применять свои знания на практике. Для профессиональной врачебной деятельности, разумеется, было необходимо получение соответствующего образования, однако путь в университет для Леонардо, рожденного, как известно, вне брака, был закрыт, поскольку в те времена незаконнорожденные не могли находиться вместе с так называемыми добродетельными аристократами. Тем не менее можно смело утверждать, что медицина была одной из граней его обширной деятельности.

## Болезнь Леонардо да Винчи

А теперь перенесемся в один из французских замков, где 500 лет назад скончался мастер. Вот как Дж. Вазари

**Рис. 1.** Леонардо да Винчи. Портрет Моны Лизы. Фрагмент. Ксантелазма в области верхнего левого века.



**Рис. 2.** Леонардо да Винчи. Портрет Моны Лизы. Фрагмент. Сухожильная ксантома в области правого указательного пальца.



**Рис. 3.** Ф. Хальс. Портрет пожилой женщины.



**Рис. 4.** Ф. Хальс. Портрет пожилой женщины. Фрагмент. Сухожильные ксантомы.



описывает последние дни жизни Леонардо: «Наконец достиг он старости; проболел многие месяцы и, чувствуя приближение смерти, стал усердно изучать все, что касалось религии, истинной и святой христианской веры, а за-сим с обильными слезами исповедался

и покаялся и, хотя и не в силах был стоять на ногах, все же, поддерживаемый руками друзей и слуг, пожелал благоговейно причаститься св. даров вне своей постели. Когда же прибыл король, который имел обыкновение часто и милостиво его навещать, Леонардо, из почтения к королю выпрямившись, сел на постели и, рассказывая ему о своей болезни и о ее ходе, доказывал при этом, насколько он был грешен перед Богом и перед людьми тем, что работал в искусстве не так, как подобало. Тут с ним случился припадок, предвестник смерти, во время которого король, поднявшись с места, придерживал ему голову, дабы этим облегчить страдания и показать свое благоволение. Божественнейшая же его душа, сознавая, что большей чести удостоиться она не может, отлетела в объятиях этого короля – на семьдесят пятом году его жизни» [6].

Описание Дж. Вазари последних минут жизни Леонардо, умершего на руках французского императора, превратилось в легенду среди французов, поддержанную художником Д. Энгром на картине «Король у постели умирающего Леонардо да Винчи». Эта картина символизирует величайшее уважение к Леонардо и преклонение перед гением художника, которого Энгр водрузил на пьедестал рядом с монархом. Впрочем, убедительных доказательств присутствия короля у постели умирающего Леонардо, кроме описания Вазари, не существует.

Предполагают, что Леонардо да Винчи перенес нарушение мозгового кровообращения, поскольку биографы указывают на то, что у него отнялась правая рука и он с трудом передвигался, хотя и без посторонней помощи. Интересно, что, упоминая о параличе правой руки у Леонардо, его современники, в частности Антонио Бетис, ничего не сообщают о нарушении речи у художника. Действительно, о полной сохранности речи у Леонардо свидетельствует посещение его кардиналом, которому художник показывал свои картины, давая соответствующие комментарии без всякого затруднения. Между тем, если предположить вероятность нарушения мозгового кровообращения в качестве причины паралича правой руки, то следовало бы ожидать и речевых расстройств в силу локализации очага поражения в левом полушарии, где и находится, как известно, центр речи [7]. В то же время биографы ссылаются на одно из писем Леонардо, написанное типичным почерком левой руки через год после посещения его кардиналом. Это могло свидетельствовать, с одной стороны, о сохранении парализации правой руки, а с другой – о нормальном функционировании левой руки художника. Это позволяет предполагать, что

речевой центр у Леонардо локализовался в правом полушарии головного мозга. Об этом могут свидетельствовать некоторые документы о «леворуконости» художника. Напомним, что с ранних лет Леонардо был «двуруким» и одинаково уверенно держал перо общепринятым способом как в правой, так и левой руке. В первое время при беглом письме левой рукой Леонардо изображал левосторонние своеобразные завитки, от которых он отказался на третьем десятилетии своей жизни. В его записях и изображениях кривых линий, штриховки теней проявлялись особенности левой руки. Штриховка знаменитых рисунков и эскизов Леонардо исполнялась постоянно снизу слева направо, на что указывали современники и ученики великого мастера. Один из его учеников свидетельствует, что Леонардо мог не только писать левой рукой, но и рисовать ею. В то же время, как указывают многие эксперты, при случае Леонардо, будучи с рождения амбидекстером, использовал во время работы и правую руку.

В качестве объяснения причин подобного способа писания и рисования выдвигались различные гипотезы. Изучение и анализ доступных для рассмотрения документов приводили к самым неожиданным предположениям и рассуждениям. Так, предполагали, что художник защищал себя от плагиата и несанкционированного распространения своих работ и изобретений. Кроме того, он также пытался, по-видимому, скрыть от церкви свои материалы о вскрытии трупов, хотя авторы таких предположений не могли быть не осведомлены о том, что анатомирование трупов производилось Леонардо, как правило, в больницах, принадлежащих церкви.

Медицинский отчет врача, вызванного к постели больного Леонардо да Винчи: «Вызванный к одру болезни Леонардо да Винчи, который родом из Тосканы, я определил по виду его лица и по виду его конечностей, которые находились в оцепенении, а еще и по лихорадочному жару, который глодал больного изнутри, без видимых причин тому снаружи, мозговую лихорадку. Я спрашивал домашних, которые ухаживали за больным до прихода моего, что делал да Винчи перед тем, как почувствовал жар и слабость? И спрашивал, как долго длится мозговая лихорадка и не случилось ли с больным какого увечья? На все вопросы свои я получил достаточные ответы. Ни увечья, ни встречи с другим больным у Леонардо из Тосканы не было, а была нервная горячка, которая не отпускала его в течение пяти дней. Нервная горячка, как сказали мне его домашние, для него привычна и повторяется раз от разу, когда случается ему услышать

укоры в том, что его работы бывают не закончены или не нужны. И в бреду находясь, вызванном мозговой лихорадкой, да Винчи все повторял какие-то споры и доводы и обелял себя перед невидимым собеседником, говоря, что не хочет ничего другого, как сделанной работы на пользу людям» [7].

Что касается основной причины нарушения мозгового кровообращения, то может обсуждаться с наибольшей вероятностью атеросклеротическое поражение и тромбоз сосудов головного мозга. Но есть еще одна версия случившегося с художником. В 1517 г. Леонардо, участвующий в осушении болот, перенес какое-то лихорадочное заболевание, которое с наибольшей вероятностью можно расценивать как малярию [7]. Одним из проявлений малярии является развитие гемолиза, сопровождающегося повышенным риском тромботических осложнений, в частности тромбозов сосудов головного мозга и внутренних органов.

В 1869 г. на месте старой капеллы св. Флора замка Сент-Клу открыты пред-

полагаемые останки Леонардо да Винчи, перенесенные затем в часовню св. Губерта, в шато Амбуаз, и положенные под камнем, на котором начертаны следующие слова: «Под этим камнем покоятся кости, собранные в старинной королевской церкви Амбуаза, среди которых, как полагают, находятся останки Леонардо да Винчи (родился в 1452 году – умер в 1519 году)». Только имя, даты рождения и смерти. И ни слова о том, кем же был этот Леонардо да Винчи. Может быть, потому, что определить это и по сей день не легко. А может быть, самое подходящее для него определение – гений. Но ведь гений – это не профессия. Это что-то близкое к Богу. И поэтому на том самом камне вполне могли быть высечены слова Д. Мережковского, автора известного романа о Леонардо да Винчи:

*Ко всем земным страстям  
бесстрастный,  
Таким останется навек –  
Богов презревший, самовластный  
Богopodobный человек.*

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Литература/References

1. Wilson L. The performance of the body in the Renaissance theater of anatomy. *Representations* 1987; 17: 62–95.
2. Уоллэйс Р. Мир Леонардо, 1452–1519. М., 1997. [Wolleis R. *Mir Leonardo, 1452–1519*. Moscow, 1997 (in Russian).]
3. Леонардо да Винчи. Анатомия. Записи и рисунки. М.: Наука, 1965. [Leonardo da Vinci. *Anatomia. Zapisi i risunki*. Moscow: Nauka, 1965 (in Russian).]
4. Sterpetti AV. Italy Anatomy and physiology by Leonardo: The hidden revolution? *Surgery* 2016; 159: 675–87.
5. Keele KD. Leonardo da Vinci's views on arteriosclerosis. *Med Hist* 1973; 17: 304–8.
6. Джорджо Вазари. Жизнеописание Леонардо да Винчи, флорентийского живописца и скульптора. 1568. [Dzhordzho Vazari. *Zhizneopisanie Leonardo da Vinci, florentiiskogo zhivopistisa i skulptora*. 1568 (in Russian).]
7. Ноймайр А. Художники в зеркале медицины. Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. [Noimair A. *Khudozhniki v zerkale meditsiny*. Rostov-on-Don: Feniks, 1997 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
E-mail: dvoretzki@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Leonid I. Dvoretzky – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretzki@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Оценка длительности интервала QT у пациентов с COVID-19 на фоне лечения гидроксихлорохином и азитромицином

Ф.А. Орлов<sup>1,2</sup>, А.А. Зайцев<sup>1,3</sup>, Г.Е. Кубенский<sup>4</sup>, Т.Н. Пантюхова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Клиническая больница №1» (Воынская) Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

<sup>✉</sup>esculap1@rambler.ru

## Аннотация

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции, возбудителю которой было дано временное название 2019-nCoV. COVID-19 является сложным мультисистемным заболеванием, неблагоприятно действующим не только на легкие, но и на состояние проводящей системы сердца.

**Цель.** Оценить длительность скорректированного интервала QT у пациентов с COVID-19 на фоне лечения гидроксихлорохином и азитромицином, а также выявить зависимость между этим показателем и степенью тяжести течения интерстициального пневмонита.

**Материалы и методы.** В ходе работы изучены истории болезни 40 мужчин и 4 женщин, находившихся с 20 марта по 20 мая 2020 г. на лечении в инфекционном отделении Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко. Всем исследованным выполнена электрокардиография покоя в 12 отведениях в цифровом виде: при поступлении в стационар и через 6 дней терапии с применением системы «Миокард-12». В ходе исследования 30 человек получали азитромицин в суммарной суточной дозе 500 мг/сут продолжительностью от 5 до 10 дней; 21 пациент принимал гидроксихлорохин в дозе 400 мг 2 раза в сутки в 1-й день лечения и последующие 5 дней по 200 мг 2 раза в сутки; 7 человек принимали азитромицин и гидроксихлорохин одновременно.

**Результаты.** Для оценки зависимости длительности скорректированного интервала QT от тяжести состояния пациентов и степени поражения легких мы сопоставили среднее значение данного интервала в зависимости от степени компьютерной томограммы поражения легких. При этом достоверного различия этого показателя у пациентов различной степени тяжести пневмонии не зарегистрировано. Однако при сочетании препаратов азитромицина и гидроксихлорохина через 6 дней наблюдается достоверное увеличение среднего значения скорректированного интервала QT по сравнению с его значением до начала лечения.

**Заключение.** Пациенты, госпитализированные с COVID-19, имеют исходно удлиненный скорректированный интервал QT. Сочетанное применение азитромицина и гидроксихлорохина в короткий срок вызывает достоверное увеличение скорректированного интервала QT у больных COVID-19.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция COVID-19, гидроксихлорохин, азитромицин, интервал QT.

**Для цитирования:** Орлов Ф.А., Зайцев А.А., Кубенский Г.Е., Пантюхова Т.Н. Оценка длительности интервала QT у пациентов с COVID-19 на фоне лечения гидроксихлорохином и азитромицином. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 15–19. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200540

Original Article

## Assessment of the duration of QT interval in patients with COVID-19 during treatment with hydroxychloroquine and azithromycin

Filipp A. Orlov<sup>1,2</sup>, Andrei A. Zaitsev<sup>1,3</sup>, Gleb E. Kubenskii<sup>4</sup>, Tatiana N. Pantiukhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Clinical Hospital №1 (Volynskaya), Moscow, Russia

<sup>✉</sup>esculap1@rambler.ru

## Abstract

At the end of 2019, an outbreak of a novel coronavirus infection occurred in PRC, the causative agent of which was given the temporary name 2019-nCoV. COVID-19 is a complex multisystem disease which causes harmful effects not only on the lungs, but also on the cardiac conduction system.

**Aim.** To assess the duration of corrected QT interval in patients with COVID-19 during treatment with hydroxychloroquine and azithromycin, and to identify the relationship between this indicator and the severity of interstitial pneumonitis.

**Materials and methods.** We studied medical records of 40 men and 4 women, who were treated in the infectious diseases department of Acad. N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital from March 20 to May 20, 2020. All patients underwent resting digital 12-lead electrocardiography: at the time of admission to the hospital and after 6 days of therapy using the "Myocard-12" system. In our study, 30 patients were treated with azithromycin at a total daily dose of 500 mg for 5 to 10 days; 21 patients – with hydroxychloroquine at a dose of 400 mg 2 times a day on the 1st day of treatment and 200 mg 2 times a day for the next 5 days; and 7 patients received azithromycin and hydroxychloroquine combination.

**Results.** To assess the duration of corrected QT interval depending on the severity of patient's status and the degree of lung damage, we compared the mean QT interval depending on the degree of lung damage on computed tomography. There was no significant difference in this indicator in patients with pneumonia of varying severity. However, when using the combination of azithromycin and hydroxychloroquine after 6 days, there was a significant increase in the mean corrected QT interval compared to its baseline value (before treatment).

**Conclusion.** Patients hospitalized with COVID-19 have an initially prolonged corrected QT interval. The combined use of azithromycin and hydroxychloroquine in a short time causes a significant increase in the corrected QT interval in patients with COVID-19.

**Key words:** novel coronavirus infection COVID-19, hydroxychloroquine, azithromycin, QT interval.

**For citation:** Orlov F.A., Zaitsev A.A., Kubenskii G.E., Pantiukhova T.N. Assessment of the duration of QT interval in patients with COVID-19 during treatment with hydroxychloroquine and azithromycin. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 15–19. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200540

## Введение

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике случилась массовая вспышка новой коронавирусной инфекции. За последующие несколько месяцев инфекция быстро распространилась по всему миру и согласно решению Всемирной

организации здравоохранения от 11 марта 2020 г. приобрела значение пандемии мирового характера. 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Международный

комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. определил официальное название возбудителя новой инфекции – SARS-CoV-2.

Появление этого недуга поставило перед практикующими врачами задачи, связанные с квалифицированным оказанием медицинской помощи тяжелым пациентам. Вплоть до настоящего времени сведения о диагностике, течении и лечении этого заболевания постоянно обогащаются все новыми клиническими наблюдениями.

В короткий срок установлено, что наиболее распространенным клиническим проявлением этого варианта коронавирусной инфекции является развитие двусторонней вирусной пневмонии с наличием характерной рентгенологической картины. При этом у 3–4% пациентов одновременно регистрируется развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Сведения о возможном влиянии коронавируса COVID-19 на другие органы и системы до настоящего времени носят противоречивый характер.

Однако можно с уверенностью утверждать, что COVID-19 является сложным мультисистемным заболеванием, которое не только неблагоприятно действует на легкие, но и дополнительно нагружает миокард, особенно правые отделы сердца. Имеются данные, что коронавирус может оказывать неблагоприятное воздействие на состояние как проводящей системы сердца (поражая отделы нервной системы), так и непосредственно на миокард желудочков [1–3].

По данным на июль 2020 г. консультанта-кардиолога из Эдинбурга профессора Марка Р. Дверка [4], при анализе данных эхокардиографии у 55% пациентов с COVID-19 имелось диффузное поражение сердца, у 15% зафиксирована патология, сопровождаемая снижением сократительной способности сердечной мышцы. В исследование были включены 1216 пациентов, у 813 из них подтвержден COVID-19, всем выполнялась эхокардиография. Повреждения сердечной мышцы встречается и при других вирусных поражениях сердца (например, тяжелый грипп), но частота и тяжесть такого количества патологий миокарда именно при новой коронавирусной инфекции врачами ранее не прогнозировались. В то же время исследователи не исключают непосредственного токсического действия на миокард препаратов, которые широко использовались при лечении новой коронавирусной инфекции на первоначальном этапе.

В контексте исследований поражения сердца при COVID-19 представляется важным изучение синдрома удлиненного интервала QT. Это состояние, в основе которого лежит нарушение электрофизиологии кардиомиоцитов – удлинение потенциала действия. Оно может быть как приобретенным, так и врожденным, однако в последнем случае развитие вирусной инвазии может усугублять его течение и с большей вероятностью приводить к развитию фатальных осложнений. На электрокардиограмме (ЭКГ) интервал QT представляет собой отрезок времени от начала зубца Q комплекса QRS до завершения зубца T, а именно до возврата нисходящего колена зубца T к изолинии, измеряемый в секундах. С точки зрения электрофизиологии сердечной мышцы интервал QT отражает процессы деполяризации (электрическое возбуждение со сменой заряда кардиомиоцитов) и реполяризации (восстановление электрического заряда кардиомиоцитов) миокарда желудочков, основанные на синхронном открытии и закрытии ионных каналов. Деполяризация миокарда определяется открытием быстрых натриевых каналов кардиомиоцитов, а реполяризация – калиевых каналов. Именно это нарушение функции калиевых или натриевых каналов приводит к замедлению реполяризации миокарда и, следовательно, к удлинению интервала QT на ЭКГ [2, 4–7]. Патогенез удлинения интервала QT как раз и состоит в нарушениях фаз плато и реполяризации, одна из причин которых заключается в снижении уровня внутриклеточного калия и магния. При этом гипокалиемия больше способствует удлинению интервала QT, так как

происходит нарушение токов аномального (при быстрой реполяризации) и задержанного (плато) выпрямления потенциала действия, т.е. его изменения происходят медленнее, чем в норме. Это повышает вероятность возникновения желудочковых аритмий, ассоциированных с удлинением интервала QT. Наиболее опасной является аритмия torsade de pointes (TdP), способная вызвать внезапную сердечную смерть. Можно говорить о том, что особую опасность инфекция COVID-19 представляет для пациентов с уже имеющимся, исходным синдромом удлиненного интервала QT, поскольку на фоне гипокалиемии состояние больных может ухудшиться внезапно. Поэтому особенно важно при подтверждении у пациента коронавирусной инфекции отслеживать основные показатели ЭКГ, контролировать электролитный баланс больного, не допускать снижения уровня калия ниже допустимого значения, а также по возможности стараться исключить назначение препаратов, удлиняющих интервал QT [4, 8–10].

Предварительные клинические исследования, проведенные в феврале – марте 2020 г., показали, что гидроксихлорохин, применяемый отдельно, а также в сочетании с азитромицином, может оказаться эффективным средством в лечении COVID-19 [1]. Исследование, выполненное во Франции, в котором приняли участие 126 пролеченных пациентов и использовали данные 16 нерандомизированных исследований, показало, что гидроксихлорохин отдельно или в комбинации с азитромицином сокращает время устранения вирусного выделения COVID-19. На основании этого исследования клиницисты во многих странах начали использовать эти препараты в клинической практике, одновременно с этим начато несколько рандомизированных исследований. При этом и ранее было широко известно, что хлорохин, гидроксихлорохин и азитромицин увеличивают интервал QT, что вызывало опасения по поводу риска аритмической смерти от индивидуального или одновременного применения этих препаратов.

Медикаментозное (как и врожденное) удлинение интервала QT долгое время служит индикатором повышенного риска возникновения torsades de pointes (TdP) – потенциально летальной полиморфной желудочковой тахикардии. Однако зависимость между пролонгацией интервала QT и риском возникновения TdP не является линейной функцией от продолжительности QT или степени ее изменения. Существуют некоторые медицинские препараты, которые достоверно удлиняют QTc, но при этом не связаны с повышенной аритмической смертью. Хотя TdP развивается только у небольшой части пациентов с пролонгированным QTc, удлинение интервала QT, ассоциированное с медикаментозным препаратом, связано с повышенной аритмической и неаритмической смертностью и остается важным показателем безопасности применения лекарств [11–15].

Хлорохин и его более современное производное – гидроксихлорохин более полувека остаются в клинической практике в качестве эффективной терапии для лечения некоторых малярий, волчанки и ревматоидного артрита. Данные исследований применения этих лекарств демонстрируют ингибирование калиевого тока задержанного выпрямления (iKr) и результирующее умеренное удлинение интервала QT. Несмотря на эти обнадеживающие результаты, во всем мире широко используются миллионные курсы этих препаратов, что делает их одними из самых широко используемых лекарств, без убедительной ассоциации с аритмической смертью. Тем не менее отсутствие активной системы надзора за безопасностью лекарственных средств в большинстве стран заставляет ученых продолжить эти наблюдения.

Азитромицин, наиболее часто используемый макролидный антибиотик в различных отраслях медицинской специальности, также не имеет убедительных фармакодинамических доказательств ингибирования iKr. Эпидемиологические исследования оценили более 47 случаев смерти от сердечно-

Факторы риска	Баллы
Возраст ≥68 лет	1
Женский пол	1
Почечная недостаточность	1
Сывороточный K <sup>+</sup> ≤3,5 мэкв/л	2
Исходный QTс ≥450 мс	2
Острый ИМ	2
Сепсис	3
Сердечная недостаточность	3
Один QT-продолжающий препарат	3
Максимальная оценка риска	21

Низкий риск	≤6 баллов
Умеренный риск	7–10 баллов
Высокий риск	≥11 баллов

Признаки	Тяжесть
Не более 3 очагов или участков уплотнения по типу «матового стекла» <3 см по максимальному диаметру	Легкая КТ-1
Более 3 очагов или участков уплотнения по типу «матового стекла» <5 см по максимальному диаметру	Умеренная КТ-2
Уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с очагами консолидации	Среднетяжелая КТ-3
Диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями	Тяжелая КТ-4

сосудистых заболеваний, которые считаются аритмогенными на фоне приема этого лекарства, на 1 млн успешно завершённых курсов, предполагают, что это требует переоценки. Имеются ограниченные данные по оценке безопасности комбинированной терапии этими препаратами, однако исследования *in vivo* до сих пор не показали синергические аритмические эффекты азитромицина с/без хлорохина.

**Цель исследования** – оценить длительность скорректированного интервала QT у пациентов с COVID-19 на фоне лечения гидроксихлорохином и азитромицином и выявить зависимость между этим показателем и степенью тяжести течения пневмонии у пациентов.

## Материалы и методы

В ходе работы изучены истории болезни 44 человек, находившихся на лечении в инфекционном отделении Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко с 20 марта по 20 мая 2020 г. У всех пациентов получен положительный анализ на коронавирус методом ПЦР-диагностики мазка носо- и ротоглотки. Среди обследованных лиц 40 (90,9%) мужчин и 4 (9,1%) женщины. Всем исследованным лицам выполнена ЭКГ покоя в 12 отведениях в цифровом виде при поступлении в стационар и через 6 дней терапии COVID-19. Применяемая при этом система

«Миокард-12» обеспечивала не только быстрый анализ, но и оценку динамики ЭКГ.

Использование цифровых систем регистрации ЭКГ позволяло распределить работу между «грязной» и «чистой» зонами; не только распечатывать ЭКГ на принтере для ведения бумажного варианта истории болезни, но и сохранять в виде цифрового документа (файла).

Данная телемедицинская технология состоит:

- из пунктов регистрации ЭКГ;
- серверной станции;
- программ-клинтов, установленных на автоматизированное рабочее место врача.

Запись ЭКГ производится в условиях инфекционного отделения, а вся информация передается для описания специалистам функциональной диагностики, находящимся в «чистой зоне». Снятая ЭКГ отправляется на сервер, серверная программа распределяет поступающие ЭКГ конкретному врачу функциональной диагностики для описания. Врачебное заключение врач делает на основе компьютерного, что экономит время специалиста. Заключение врача передается назад в текстовом виде. На принимающей стороне его можно распечатать и подписать электронной цифровой подписью.

Всем пациентам выполнялись стандартные анализы: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ с определением электролитов, оценкой функции печени и почек, С-реактивный белок. В ходе исследования 30 человек получали азитромицин в суммарной суточной дозе 500 мг/сут продолжительностью от 5 до 10 дней; 21 пациент принимал гидроксихлорохин в дозе 400 мг 2 раза в сутки в 1-й день лечения, затем по 200 мг 2 раза в сутки последующие 5 дней; 7 человек принимали азитромицин и гидроксихлорохин одновременно. Всем пациентам вводился клексан (эноксапарин) 20–40 мг 1 раз в день подкожно. Два пациента с тяжелой формой течения получали тоцилизумаб по 400 мг внутривенно капельно, 4 пациента – лопинавир + ритонавир 400 мг + 100 мг *per os* каждые 12 ч в течение 14 дней. Диагностированного ранее синдрома удлиненного интервала QT у исследованных лиц не отмечалось.

Известно, что существует ряд факторов, способствующих увеличению риска индуцированного лекарствами удлинения интервала QT и развития фатального нарушения ритма сердца. Эти факторы включают женский пол, наличие структурного заболевания сердца, врожденные синдромы длительного QT, электролитные нарушения, печеночную/почечную недостаточность и применение препаратов, пролонгирующих интервал QT. Безопасность препаратов, пролонгирующих QT, может быть достигнута посредством тщательного мониторинга и оптимизации указанных факторов. Оценка степени их риска была изучена J. Tisdale (табл. 1) для прогноза развития удлинения интервала QT [7, 16].

По данным многочисленных авторов, должные величины QT лежат в диапазоне 320–430 для мужчин и 320–450 для женщин, а уровни риска удлинения величины QT, связанной с приемом лекарств, на основании расчета индекса Тисдейла составляют от 6 до 11 баллов (табл. 2) [8, 9, 17–19].

Оценка степени тяжести пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) у исследованных лиц проводилась на основании приказа Департамента здравоохранения г. Москвы от 6 апреля 2020 г. №355 (табл. 3).

Так как длительность интервала QT зависит от частоты сердечного ритма (удлиняясь при его замедлении), для оценки она должна быть скорректирована относительно частоты сердечных сокращений. При этом применяются формулы Базетта, Фредерика и Саги.

$$\text{Формула Базетта (Bazett): } QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}, \text{ при } RR < 1000 \text{ мс.}$$

$$\text{Формула Фредерика (Friderici): } QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}, \text{ при } RR > 1000 \text{ мс.}$$

Уровень поражения легких, %	Интервал QT, мс
КТ-1	0,38±0,002
КТ-2	0,42±0,01
КТ-3	0,39±0,009
КТ-4	0,36±0,001

Препарат	Интервал QT, мс до начала лечения (корректированный)	Интервал QT, мс (корректированный) через 6 дней терапии в стационаре
Азитромицин	0,34±0,002	0,39±0,01
Гидроксихлорохин	0,39±0,001	0,41±0,01
Сочетание препаратов	0,34±0,01	0,47±0,002*
Без азитромицина и гидроксихлорохина	0,36±0,01	0,40±0,01

\*Здесь и далее в табл. 6: достоверное различие  $p < 0,01$ .

Препарат	Индекс Тисдейла до начала лечения	Индекс Тисдейла через 6 дней терапии
Азитромицин	5,1	7,3
Гидроксихлорохин	6,1	8,1
Сочетание препаратов	6,1	10,8*
Без азитромицина и гидроксихлорохина	5,2	5,2

А также формула Саги для подсчета скорректированного QT у пациентов с фибрилляцией предсердий (у наших пациентов фибрилляции предсердий не отмечалось):

$$QTc(S) = QT + 0,154 \times (1000 - RR),$$

где QTc – скорректированная (относительно частоты сердечных сокращений) величина интервала QT, относительная величина; RR – расстояние между данным комплексом QRS и предшествующим ему, выражается в секундах (для формул Базетта и Фредерика) и в миллисекундах (для формулы Саги).

Формула Базетта может быть использована у пациентов с частотой сердечных сокращений 60–100 уд/мин. При тахикардии или брадикардии значения могут быть искажены.

Применяемая нами система анализа ЭКГ автоматически проводит расчет скорректированного интервала QT. Должные величины скорректированного интервала QT лежат в диапазоне 320–430 для мужчин и 320–450 для женщин. Ручная перепроверка расчета QTc по перечисленным формулам подтвердила точность автоматического расчета (размер ошибки автоматического расчета по отношению к ручному расчету не превышал 2%).

## Результаты

Для оценки зависимости длительности интервала QT от тяжести состояния пациентов и степени поражения легких (что, по нашим представлениям, тесно коррелирует с уровнем вирусной нагрузки на другие органы и системы и миокарда в частности) мы сопоставили среднее значение данного интервала в зависимости от степени КТ поражения легких (табл. 4).

Достоверного различия этого показателя у пациентов различной степени тяжести пневмонии не зарегистрировано.

Из табл. 5 очевидно, что при сочетании препаратов азитромицина и гидроксихлорохина через 6 дней наблюдается достоверное увеличение среднего значения интервала QT в исследованной группе.

Как видно из табл. 6, сочетанное применение препаратов, удлиняющих интервал QT, закономерно увеличивает риск возникновения фатальных осложнений.

## Заключение

Можно сделать главный вывод: осуществление мониторинга ЭКГ и всех модифицируемых факторов риска развития фатальных нарушений ритма у больных COVID-19 является строго обязательным.

Пациенты, госпитализированные с COVID-19, имеют исходно несколько более удлиненный QTc, а также более высокий потенциальный аритмический риск в результате метаболических и физиологических последствий заболевания, как правило, с наличием сопутствующей патологии. При увеличении длительности QTc > 0,5 от исходного значения врачу следует отменить все подозреваемые в отношении QT-удлиняющего эффекта препараты, проверить и устранить все другие возможные факторы риска возникновения фатальных аритмий (электролитные расстройства).

Сочетанное применение азитромицина и гидроксихлорохина в короткий срок вызывает достоверное увеличение скорректированного интервала QT у больных COVID-19. Количество случаев развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT в данном исследовании невелико, и ни у одного из исследованных на фоне увеличения продолжительности интервала QT не развивалась TdP. Тем не менее применение препаратов, потенциально пролонгирующих интервал QT, связано с повышенным риском внезапной смерти, в связи с чем потенциальный эффект от лечения COVID-19 среди конкретных подгрупп с наличием факторов риска должен быть тщательно оценен.

Использование цифровых систем дистанционной регистрации ЭКГ позволило врачам «красной зоны» оперативно получать протокол от врачей функциональной диагностики, оптимизировать трудозатраты на описание ЭКГ, значимым оказалась возможность оценки ЭКГ в динамике. Применение подобных систем для работы в инфекционных отделениях у больных COVID-19 является оптимальным.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

- Варданян Я.Т. COVID-19 и повышение риска развития желудочковых аритмий у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT. Молодой ученый. 2020; 14 (304): 99–102. <https://moluch.ru/archive/304/68627/> [Vardanian Ja.T. COVID-19 i povyshenie riska razvitiya zheludochkovykh aritmii u patientsov s sindromom udlinennogo intervala QT. Molodoi uchenyi. 2020; 14 (304): 99–102. <https://moluch.ru/archive/304/68627/> (in Russian)].
- Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского кардиологического общества. М.: Медпрактика-М, 2003. [Sudden cardiac death. Recommendations of the European society of cardiology. Moscow: Medpraktika-M, 2003 (in Russian).]
- Сердечно-сосудистые заболевания. [www.who.int](http://www.who.int); [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [Serdechno-sosudistye zabolevaniia [www.who.int](http://www.who.int); [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (in Russian).]
- Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002; 62 (11): 1649–71.
- Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85: 12–20.
- Salle P, Rey JL, Bernasconi P et al. Torsades de pointe. Apropos of 60 cases. *Ann Cardiol Angerol* 1985; 34: 341–8.

7. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A et al. Haverkamp, Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Eurpace* 2014; 16: 101–8.
8. Солохин Ю.А., Макаров Л.М., Комолятова В.Н. Внезапная внегоспитальная сердечная смерть в молодом возрасте (анализ за 5 лет по данным 2-го танатологического отделения бюро Судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения г. Москвы). *Мед. экспертиза и право*. 2013; 4: 16–23.  
[Solokhin Yu.A., Makarov L.M., Komoliatova V.N. Vnezapnaia vnegospital'naia serdechnaia smert' v molodom vozraste (analiz za 5 let po dannym 2-go tanatologicheskogo otdeleniia biuro Sudebno-meditsinskoi ekspertizy Departamenta zdravookhraneniia g. Moskvy). *Med. ekspertiza i pravo*. 2013; 4: 16–23 (in Russian).]
9. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е изд.). М.: Медпрактика-М, 2018.  
[Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Boitsov S.A. National recommendations for determining the risk and prevention of sudden cardiac death (2nd ed.). Moscow: Medpraktika-M, 2018 (in Russian).]
10. Leclercq JF, Coumel P, Maison-Blanche P et al. Mechanisms determining sudden death. A cooperative study of 69 cases recorded using the Holter method. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1986; 79 (7): 1024–33.
11. De Luna BA, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151–9.
12. Burton F, Cobbe SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractoriness. *Cardiovas Res* 2001; 50: 10–23.
13. Camm AJ, Malik M, Yap YG. *Acquired long QT syndrome*. Oxford: Blackwell, 2004.
14. Clinical overview of Long QT Syndrome and Torsades de Pointes. <https://crediblemeds.org/health-care-providers/practical-approach/>
15. Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsade de pointes. *Eur Heart J* 2001; 3: 70–80.
16. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes. *Canadian Pharmacists J/Rev Des Pharmaciens Du Canada* 2016; 149 (3): 139–52.
17. Остроумова О.Д. Удлинение интервала QT. *PMЖ*. 2001; 18: 750–4.  
[Ostroumova O.D. Udlinienie intervala QT. *PMZh*. 2001; 18: 750–4 (in Russian).]
18. Цибульский Н.А. Синдром удлиненного интервала QT – основные клинико-патофизиологические аспекты. *Практ. медицина*. 2012; 5 (60): 98–103.  
[Tsibul'skiy N.A. Sindrom udlinennogo intervala QT – osnovnye kliniko-patofiziologicheskie aspekty. *Prakt. meditsina*. 2012; 5 (60): 98–103 (in Russian).]
19. Якушин С.С., Бойцов С.А., Фурменко Г.И. и др. Внезапная сердечная смерть у больных с ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Рос. кардиол. журн.* 2011; 2: 59–64.  
[Iakushin S.S., Boitsov S.A., Furmenko G.I. et al. Vnezapnaia serdechnaia smert' u bol'nykh s ishemicheskoi bolezniu serdtsa po rezul'tatam Rossiiskogo mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniia zabolevaemosti, smertnosti, kachestva diagnostiki i lecheniia ostrыkh form IBS (REZONANS). *Ros. kardiol. zhurn.* 2011; 2: 59–64 (in Russian).]
20. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P et al. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation* 1994; 90: 779–85.
21. Jackobson G, Carmel NN, Lotan D et al. Reckless administration of QT interval-prolonging agents in elderly patients with drug-induced torsade de pointes. *Z Gerontol Geriatr* 2016; 51 (1): 41–7.
22. Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M et al. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 386–95.
23. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348 (19): 1866–74.
24. Soyka LF, Wirtz C, Spangenberg RB. Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990; 65: 74A–81A.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Орлов Филипп Александрович** – д-р мед. наук, доц., зав. терапевтическим (консультативным) отделением ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», проф. каф. мед. экспертизы ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. врач РФ. E-mail: [esculap1@rambler.ru](mailto:esculap1@rambler.ru); ORCID: 0000-0002-7081-9623

**Зайцев Андрей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., глав. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии с курсом аллергологии ФГБОУ ВО МИНО МГУПП, глав. пульмонолог Минобороны России, засл. врач РФ. ORCID: 0000-0002-0934-7313

**Кубенский Глеб Евгеньевич** – канд. мед. наук, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ КБ №1 (Вольнская) УД Президента РФ

**Пантюхова Татьяна Николаевна** – канд. мед. наук, врач консультант-инфекционист терапевтического консультативного отделения ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»

**Filipp A. Orlov** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: [esculap1@rambler.ru](mailto:esculap1@rambler.ru); ORCID: 0000-0002-7081-9623

**Andrei A. Zaitsev** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow State University of Food Production. ORCID: 0000-0002-0934-7313

**Gleb E. Kubenskii** – Cand. Sci. (Med.), Clinical Hospital №1 (Volynskaya)

**Tatiana N. Pantukhova** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Гиперурикемия у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и чрескожные коронарные вмешательства

О.Ю. Миронова<sup>✉</sup>, В.В. Фомин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>✉</sup>[mironova\\_o\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:mironova_o_yu@staff.sechenov.ru)

## Аннотация

**Цель.** Изучить влияние гиперурикемии на риск развития контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ).

**Материалы и методы.** В работу включены пациенты со стабильной ИБС, получавшие оптимальную медикаментозную терапию и имеющие показания для проведения коронароангиографии с возможной ангиопластикой. Исследование являлось открытым проспективным наблюдательным когортным клиническим исследованием, зарегистрировано в системе [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) под номером NCT04014153.

**Результаты.** В работу включены 1023 пациента. Из них 863 страдали АГ. Повышенный уровень мочевой кислоты выявлен у 31 больного, у остальных 832 он в пределах нормальных значений. КИ-ОПП развилось у 2 (6,5%) пациентов из 31, страдавших стабильной ИБС, АГ и гиперурикемией. При этом в группе пациентов со стабильной ИБС и АГ без гиперурикемии частота КИ-ОПП составила 107 (12,9%) пациентов. Полученные различия оказались статистически недостоверны (95% доверительный интервал -0,056–0,183,  $p=0,292$ ). В модель линейной регрессии включены следующие переменные: возраст, масса тела, женский пол, сердечная недостаточность, сахарный диабет, известные заболевания почек в анамнезе, протеинурия, анемия, исходная скорость клубочковой фильтрации, объем введенного контрастного вещества и разница в уровнях креатинина до и после введения контрастного агента. Статистической значимости ни для одного фактора риска не выявили.

**Заключение.** КИ-ОПП развилось у 2 (6,5%) пациентов из 31, страдавших стабильной ИБС, АГ и гиперурикемией, что оказалось в 2 раза ниже, чем в группе пациентов без гиперурикемии. Полученные различия оказались статистически недостоверными. В построенной модели линейной регрессии статистически значимых факторов риска также не выявили.

**Ключевые слова:** контраст-индуцированное острое повреждение почек, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, контрастное вещество, гиперурикемия, мочевая кислота, артериальная гипертензия.

**Для цитирования:** Миронова О.Ю., Фомин В.В. Гиперурикемия у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и чрескожные коронарные вмешательства. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 20–22. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200555

Original Article

## Hyperuricemia in patients with stable coronary artery disease and arterial hypertension and percutaneous coronary interventions

Olga Iu. Mironova<sup>✉</sup>, Viktor V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>✉</sup>[mironova\\_o\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:mironova_o_yu@staff.sechenov.ru)

## Abstract

**Aim.** To assess the influence of hyperuricemia on the risk of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in patients with stable coronary artery disease (CAD) and arterial hypertension.

**Materials and methods.** Patients receiving optimal medical therapy and with indications for coronary angiography and possible coronary angioplasty, with stable CAD and arterial hypertension were included in the study. We conducted an observational open prospective cohort study, that was registered in [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) with ID NCT04014153.

**Results.** We included 1023 patients with chronic CAD. 863 had arterial hypertension. Hyperuricemia was diagnosed in 31 patients, 832 had normal levels of uric acid on admission. Contrast-induced acute kidney injury developed in 2 (6.5%) patients suffering from hyperuricemia. In patients with stable CAD, AH and no hyperuricemia the rate of CI-AKI was 107 (12.9%) patients. The difference between groups was not statistically significant (95% CI -0.056–0.183,  $p=0.292$ ). We built a multiple linear regression model that included age, weight, female gender, heart failure, diabetes mellitus, kidney diseases in past medical history, proteinuria, anemia, baseline glomerular filtration rate, contrast volume and difference between baseline creatinine and creatinine after contrast administration. No risk factor showed any statistical significance in the model.

**Conclusion.** Contrast-induced acute kidney injury developed in 2 (6.5%) patients suffering from hyperuricemia. The rate of CI-AKI in patients without hyperuricemia was twice higher but the results were not statistically significant. Among the risk factors included in the multiple linear regression model none was statistically significant.

**Key words:** contrast-induced acute kidney injury, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, contrast, hyperuricemia, uric acid, arterial hypertension.

**For citation:** Mironova O.Iu., Fomin V.V. Hyperuricemia in patients with stable coronary artery disease and arterial hypertension and percutaneous coronary interventions. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 20–22. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200555

## Введение

Проблема гиперурикемии как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений в последние годы все больше интересует не только ревматологов, но и кардиологов [1]. Метаболические нарушения у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [2], ишемической болезнью сердца (ИБС) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями достоверно ухудшают качество жизни и прогноз.

Все чаще практикующим врачам приходится сталкиваться в своей практике с коморбидными пациентами, которым необходимо назначать комбинированную медикаментозную терапию наряду с коррекцией образа жизни. Как известно, не-

которые препараты, традиционно назначаемые пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями, сахарным диабетом (СД), могут увеличивать риск развития острого повреждения почек [3]. Проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с введением йодсодержащих контрастных веществ сопряжено с определенным риском [4]. В настоящее время ряд исследователей считают, что контраст должен рассматриваться наравне с другими потенциально нефротоксичными препаратами, однако пока эта точка зрения не получила официального подтверждения.

Влияние гиперурикемии на риск развития контраст-индуцированного острого повреждения (КИ-ОПП) почек после

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с гиперурикемией и без нее, включенных в исследование

Характеристика	Число больных с гиперурикемией	Число больных без гиперурикемии	95% ДИ	p
Возраст	63±9,8	62,4±10,5	-4,35–3,2	0,765
Женский пол, абс. (%)	5 (16,1)	254 (30,5)	-0,02–0,31	0,086
Масса тела	88,21±13,3	85,8±16,5	-8,29–3,47	0,421
ИМТ	29,7±3,8	29,5±5,7	-2,19–1,89	0,885
СН, абс. (%)	3 (9,7)	61 (7,3)	-0,12–0,07	0,625
Протеинурия, абс. (%)	3 (9,7)	27 (3,2)	-0,13–0,0014	0,055
СД, абс. (%)	9 (29)	192 (23)	-0,21–0,092	0,442
Анемия, абс. (%)	4 (12,9)	70 (8,4)	-0,146–0,056	0,381
Всего больных, абс. (%)	31 (100)	832 (100)		

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; для возраста, массы тела ИМТ-данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение.

проведения коронарной ангиографии и ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС и АГ пока не привлекало внимание широкого круга исследователей. Однако, учитывая постоянно увеличивающуюся частоту пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты в сочетании с ИБС и АГ, требующих проведения исследований с внутриаартериальным введением контрастных веществ, эта тема является крайне актуальной.

## Материалы и методы

Проведено открытое проспективное наблюдательное когортное клиническое исследование. Нами включались пациенты, проходившие лечение в условиях стационара с диагнозом «хроническая ИБС», получавшие оптимальную медикаментозную терапию и имеющие показания для проведения коронароангиографии с возможной ангиопластикой. Работа зарегистрирована в системе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153.

Соответствовали критериям включения 1023 пациента. Из них 863 страдали АГ. Повышенный уровень мочевой кислоты выявлен у 31 больного, у остальных 832 он в пределах нормальных значений.

КИ-ОПП в соответствии с рекомендациями KDIGO [5] по острому повреждению почек выявляли при повышении уровня креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48–72 ч после введения контрастного вещества. Уровень креатинина определяли всем включенным пациентам до введения контраста и через 48 ч. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI.

АГ определяли в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 г. [6] как повышение систолического артериального давления  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления  $\geq 90$  мм рт. ст. при офисном измерении.

Протеинурией считали выявление белка в общем анализе мочи свыше 150 мг.

Сердечную недостаточность (СН) принято рассматривать в рамках определения Европейского общества кардиологов [7] как клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (например, одышкой, отеками нижних конечностей и слабостью), которым могут сопутствовать признаки структурных и функциональных сердечно-сосудистых нарушений (например, повышение центрального венозного давления, влажные хрипы в легких, периферические отеки), ведущих к снижению сердечного выброса и/или повышению давления внутри камер сердца в покое или при физической нагрузке.

Диагноз СД устанавливался после консультации эндокринолога, если СД не выявлен ранее. Диагностические критерии соответствовали клиническим рекомендациям Минздрава России «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2017 г.) [8].

Наиболее распространенным определением гиперурикемии является состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л) [9].

Анемией в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения считали состояние, при котором уровень гемоглобина составлял у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл у женщин [10].

Клиническая характеристика пациентов со стабильной ИБС, АГ и гиперурикемией и без нее представлена в табл. 1. Всем пациентам перед вмешательством с введением йодсодержащего контрастного вещества выполняли общеклиническое обследование, рентгенографию грудной клетки, регистрировали электрокардиограмму, выполняли эхокардиографию, общий, биохимический анализ крови, коагулограмму, а также другие исследования при необходимости.

Первичной конечной точкой считали развитие КИ-ОПП.

Статистическую обработку материала проводили с использованием Prism 9 for macOS (version 9.0.0; Сан Диего, Калифорния, США, www.graphpad.com) и SAS (Statistical Analysis System) 6.12 (Северная Каролина, США).

В описательной части выполненного статистического анализа проводили определение средних значений и стандартного отклонения величин, стандартной ошибки среднего, определяли коэффициент вариации, 95% доверительные интервалы (ДИ), проводили расчет отношения шансов, абсолютных и относительных частот (в процентах). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки  $p < 0,05$ .

Модель множественной линейной регрессии получена с использованием метода наименьших квадратов. Нормальность распределения переменных оценивали по методам Андерсона–Дарлинга, Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и д'Агостино–Пирсона. Для модели также определяли коэффициент детерминации и скорректированный коэффициент детерминации.

## Результаты

КИ-ОПП развилось у 2 (6,5%) пациентов из 31, страдавших стабильной ИБС, АГ и гиперурикемией. При этом в группе пациентов со стабильной ИБС и АГ без гиперурикемии частота КИ-ОПП составила 107 (12,9%) пациентов. Однако разница статистически недостоверна (95% ДИ -0,056–0,183,  $p = 0,292$ ).

Нами построена модель множественной линейной регрессии с частотой КИ-ОПП по относительному приросту в процентах в качестве зависимой величины. В нее вошли следующие переменные: возраст, масса тела, женский пол, СН, СД, известные заболевания почек в анамнезе, протеинурия, анемия, исходная СКФ, объем введенного контрастного вещества и разница в уровнях креатинина до и после введения контрастного агента. Распределение не подчинялось нормальному закону по критериям Андерсона–Дарлинга, Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и

Переменная	95% ДИ	p
Возраст	-0,012–0,015	0,846
Масса тела	-0,016–0,023	0,715
ИМТ	-0,09–0,046	0,504
Женский пол	-0,161–0,759	0,189
СН	-0,533–0,379	0,727
СД	-0,265–0,259	0,982
Заболевания почек	-0,194–0,354	0,549
Протеинурия	-0,372–0,403	0,933
Анемия	-0,09–0,756	0,116
Исходная СКФ	-0,0056–0,012	0,444
Объем контраста	-0,0017–0,0016	0,9197
Δ креатинин до/после	-0,016–0,003	0,173

д'Агостино–Пирсона. По всей видимости, полученный результат может быть обусловлен небольшим количеством наблюдений в группе пациентов с АГ и гиперурикемией.

Среди перечисленных в табл. 2 факторов, включенных в модель линейной регрессии, статистически значимых не оказалось.

## Обсуждение

Полученные нами данные относительно небольшой выборки пациентов со стабильной ИБС, АГ и гиперурикемией наглядно демонстрируют необходимость проведения более крупных исследований в этой области. Вероятно, включение именно пациентов с разными метаболическими нарушениями позволит более точно определить роль этих факторов риска и заболеваний в повышении риска развития КИ-ОПП на фоне внутриаартериального введения контрастных веществ [11].

Как известно, пациенты с гиперурикемией и АГ чаще страдают хронической болезнью почек и более подвержены неблагоприятному влиянию потенциально нефротоксичных препаратов [12]. Именно поэтому четкое определение группы пациентов, наиболее подверженных опасности развития этого осложнения ЧКВ, является важнейшей задачей.

Остается открытым вопрос необходимости медикаментозной коррекции гиперурикемии у пациентов с ее бессимптомным течением [13]. Исследования разных групп препаратов, влияющих на уровень мочевой кислоты, в рамках возможной меры профилактики КИ-ОПП позволили бы оптимизировать алгоритм подготовки пациентов к вмешательствам с внутриаартериальным введением контрастных веществ.

Полученные нами статистические данные позволили наглядно продемонстрировать важность исходного включения пациентов с гиперурикемией и АГ в сочетании со стабильной ИБС, а не проведения субанализа более крупной выборки. К сожалению, подобный дизайн типичен и для других, более крупных исследований, посвященных пациентам с СД, ожирением и другими заболеваниями.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Миронова Ольга Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

**Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Научный интерес могут представлять и будущие работы с участием пациентов со сниженной СКФ в сочетании с гиперурикемией, АГ и стабильной ИБС. Крайне важно будет продемонстрировать практическим врачам важность выполнения ЧКВ при условии правильной подготовки таких пациентов к введению контрастных веществ.

## Заключение

КИ-ОПП развилось у 2 (6,5%) пациентов из 31, страдавших стабильной ИБС, АГ и гиперурикемией. При этом в группе пациентов со стабильной ИБС и АГ без гиперурикемии частота КИ-ОПП составила 107 (12,9%) пациентов. Полученные различия оказались статистически недостоверны (95% ДИ -0,056–0,183,  $p=0,292$ ). В построенной модели линейной регрессии статистически значимых факторов риска также не выявили.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 8–21. [Chazova I.E., Zernakova Ju.V., Kisliak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Systemic Hypertension. 2019; 16 (4): 8–21 (in Russian).]
2. Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2020; 17 (1): 7–45. [Chazova I.E., Shestakova M.V., Zernakova Ju.V. et al. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. Systemic Hypertension. 2020; 17 (1): 7–45 (in Russian).]
3. Ostermann M, Bellomo R, Burdman EA et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. Kidney Int 2020; 98 (2): 294–309.
4. Миронова О.Ю. Индуцированная контрастными веществами нефропатия. Терапевтический архив. 2013; 85 (6): 90–5. [Mironova O.Y. Contrast-induced nephropathy. Therapeutic Archive. 2013; 85 (6): 90–5 (in Russian).]
5. KDIGO Working Group. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012; 2 (1): 124–38. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO\\_AKI\\_Guideline.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO_AKI_Guideline.pdf)
6. Williams B, Mancia G, De Backer G et al. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2018; 25 (6): 1105–87.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016; 37 (27): 2129–200m.
8. Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AY et al. Standards of specialized diabetes care. Diabetes Mellit 2017; 20 (1S): 1–112.
9. Khanna D, Fitzgarrd J, Khanna P et al. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part I: Systematic Non-pharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. Arthritis Care Res 2012; 64 (10): 1431–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3683400%5Chttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC368044>
10. Алиментарные анемии. Доклад научной группы ВОЗ. 1970. [Alimentary anemias. Report of the WHO scientific group. 1970 (in Russian).]
11. Kim S-K. Interrelationship of Uric Acid, Gout, and Metabolic Syndrome: Focus on Hypertension, Cardiovascular Disease, and Insulin Resistance. J Rheum Dis 2018; 25 (1): 19.
12. Ichida K, Matsuo H, Takada T et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. Nat Commun 2012; 3: 764–7. DOI: 10.1038/ncomms1756
13. Abeles AM, Pillinger MH. Gout and cardiovascular disease: crystallized confusion. Curr Opin Rheumatol 2019; 31 (2): 118–24.

**Olga Iu. Mironova** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

**Viktor V. Fomin** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

# Связь фактора роста фибробластов 21 с метаболическим фенотипом и жировыми депо у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением

Е.А. Железнова<sup>✉</sup>, Ю.В. Жернакова, М.А. Шария, Н.В. Блинова, М.О. Азимова, Т.В. Шарф, В.П. Масенко, И.Е. Чазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>katia.zheleznova@yandex.ru

## Аннотация

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) – гормоноподобный белок, участвующий в регулировании энергетического баланса и гомеостаза глюкозы и липидов. Исследование ассоциации данного фактора с метаболическим фенотипом – метаболически здоровым (МЗАО) и метаболически нездоровым абдоминальным ожирением (АО) и разными жировыми депо (висцеральным, подкожным, эпикардиальным, периваскулярным) у лиц молодого возраста представляет несомненный научный и практический интерес.

**Цель.** Определить уровень FGF21 в сыворотке крови и сопоставить с распределением жировой ткани у лиц молодого возраста с АО.

**Материалы и методы.** В исследование включены 132 человека (средний возраст 37,59±6,35 года). Сформированы 3 группы: 0-я – 16 условно здоровых добровольцев; 1-я – 46 человек 40 лет [34; 43] с МЗАО; 2-я – 70 человек с метаболическим синдромом (МС) 40 лет [35; 44]. Всем исследуемым проведены измерение роста, массы тела, окружности талии, расчет индекса массы тела. Оценивались уровень FGF21 (ELISA KIT, BCM Diagnostics, Германия), липидный профиль, глюкоза, 2-часовой тест толерантности к глюкозе, инсулин, лептин, адипонектин, HOMA-IR. Выполнено суточное мониторирование артериального давления. Определены объемы подкожного, висцерального, периваскулярного, эпикардиального жира, отношение подкожного жира к висцеральному по данным компьютерной томографии. Дополнительно для субанализа, в зависимости от наличия АО и количества факторов риска (ФР), все пациенты (132 человека, средний возраст 37,59±6,35 года) были распределены на 6 групп: АО-0/ФР-0 (n=16); АО-1/ФР-0 (n=3); АО-1/ФР-1 (n=40); АО-1/ФР-2 (n=37); АО-1/ФР-3 (n=14); АО-1/ФР-4 (n=5). В каждой группе оценивался уровень FGF21.

**Результаты.** Уровень FGF21 был достоверно выше в группах лиц с МЗАО (294,4 пг/мл) и МС (245,7 пг/мл) в сравнении с контрольной группой (110,2 пг/мл);  $p=0,04$  и  $p=0,05$  соответственно. По результатам корреляционного анализа были выявлены достоверные слабые связи FGF21 с возрастом ( $r=0,22$ ,  $p<0,05$ ), окружностью талии ( $r=0,18$ ,  $p<0,05$ ), окружностью бедер ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ), индексом массы тела ( $r=0,3$ ,  $p<0,01$ ). Выявлена связь FGF21 с висцеральным ( $r=0,2$ ,  $p<0,05$ ) и подкожным ( $r=0,2$ ,  $p<0,05$ ) жировыми депо. Зарегистрирована достоверная связь FGF21 с триглицеридами ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ) и лептином ( $r=0,24$ ,  $p<0,05$ ). Уровень FGF21≥345,8 пг/мл отражал увеличение риска МС у лиц молодого возраста в 3 раза (AuROC 0,74, чувствительность 78,6%, специфичность 75,0%,  $p<0,0001$ ). Уровень FGF21≥294,4 пг/мл был маркером риска МЗАО (AuROC 0,70, чувствительность 67,4%, специфичность 75,0%,  $p<0,0001$ ). По результатам субанализа выявлено достоверное ( $p<0,01$ ) повышение концентрации FGF21 в группах с увеличением количества компонентов МС.

**Заключение.** Уровень FGF21 увеличивается с ухудшением метаболического фенотипа, его повышение наблюдается задолго до формирования МС (у лиц с МЗАО). FGF21 у лиц молодого возраста ассоциирован с висцеральным и подкожным жировыми депо, с уровнем триглицеридов и лептином. Уровень FGF21≥345,8 пг/мл может быть рассмотрен в качестве предиктора МС у лиц молодого возраста, однако требуются дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** фактор роста фибробластов 21, FGF21, ожирение, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, висцеральное ожирение, жир, жировые депо, висцеральный жир, подкожный жир, периваскулярный жир, периаортальный жир, компьютерная томография, адипонектин, лептин, инсулин.

**Для цитирования:** Железнова Е.А., Жернакова Ю.В., Шария М.А. и др. Связь фактора роста фибробластов 21 с метаболическим фенотипом и жировыми депо у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 23–30. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200560

Original Article

## Association of fibroblast growth factor 21 with metabolic phenotype and fat depots in young adults with abdominal obesity

Ekaterina A. Zheleznova<sup>✉</sup>, Juliya V. Zhernakova, Merab A. Shariya, Nataliia V. Blinova, Marina O. Azimova, Tatiana V. Sharf, Valerii P. Masenko, Irina E. Chazova

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>katia.zheleznova@yandex.ru

## Abstract

Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) is a hormone-like protein involved in the regulation of energy balance and glucose and lipid homeostasis. The study of the association of this factor with the metabolic phenotype – metabolically healthy (MHAO) and metabolically unhealthy abdominal obesity (AO) and different fat depots (visceral, subcutaneous, epicardial, perivascular) in young people is of undoubted scientific and practical interest.

**Aim.** To determine serum FGF21 levels and match it with the distribution of adipose tissue in young people with AO.

**Outcomes and methods.** The study enrolled 132 people (mean age 37.59±6.35 years). 3 groups were formed: 0th – 16 conditionally healthy volunteers; 1st – 46 people of 40 years [34; 43] with MHAO; 2nd – 70 people of 40 years [35; 44] with metabolic syndrome (MS). All subjects underwent measurement of height, body weight, waist circumference, calculation of body mass index. The FGF21 levels (ELISA KIT, BCM Diagnostics, Germany), lipid profile, 2-hour glucose tolerance test, glucose, insulin, leptin, adiponectin levels and HOMA-IR were assessed. Daily monitoring of blood pressure was performed. The volumes of subcutaneous, visceral, perivascular, epicardial fat, as well as subcutaneous fat to visceral fat ratio were determined with computed tomography. Additionally, for subanalysis, all patients (132 people, mean age 37.59±6.35 years) were divided into 6 groups depending on the presence of AO and the number of risk factors (RF): АО-0/FR-0 (n=16); АО-1/FR-0 (n=3); АО-1/FR-1 (n=40); АО-1/FR-2 (n=37); АО-1/FR-3 (n=14); АО-1/FR-4 (n=5). In each group, FGF21 levels was assessed.

**Results.** The FGF21 levels was significantly higher in the groups of persons with MHAO (294.4 pg/ml) and MS (245.7 pg/ml) compared with the control group (110.2 pg/ml);  $p=0,04$  and  $p=0,05$ , respectively. According to the correlation analysis data, there was significant weak association of FGF21 with age ( $r=0,22$ ,  $p<0,05$ ), waist circumference ( $r=0,18$ ,  $p<0,05$ ), hip circumference ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ), body mass index ( $r=0,3$ ,  $p<0,01$ ). FGF21 was found to be associated with visceral ( $r=0,2$ ,  $p<0,05$ ) and subcutaneous ( $r=0,2$ ,  $p<0,05$ ) fat depots. A significant association of FGF21 with triglycerides ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ) and leptin ( $r=0,24$ ,  $p<0,05$ ) was registered. The FGF21 level ≥345.8 pg/ml reflected a 3-fold increase in the risk of MS in young people (AuROC 0.74, sensitivity 78.6%, specificity 75.0%,  $p<0.0001$ ). The FGF21 levels ≥294.4 pg/ml was a risk marker for MHAO (AuROC 0.70, sensitivity 67.4%, specificity 75.0%,  $p<0.0001$ ). According to the results of subanalysis, a significant ( $p<0.01$ ) increase in the FGF21 concentration was revealed in the groups with an increase in the number of MS components.

**Conclusions.** The FGF21 levels increases with the worsening of the metabolic phenotype; its increase is seen long before the formation of MS (in persons with MHAO). FGF21 in young people is associated with visceral and subcutaneous fat depots, triglyceride levels and leptin. FGF21≥345.8 pg/ml can be considered a predictor of MS in young people, but further research is required.

**Key words:** fibroblast growth factor 21, FGF21, obesity, metabolic syndrome, abdominal obesity, visceral obesity, fat, fat depots, visceral fat, subcutaneous fat, perivascular fat, periaortic fat, computed tomography, adiponectin, leptin, insulin.

**For citation:** Zheleznova E.A., Zhernakova J.V., Shariia M.A. et al. Association of fibroblast growth factor 21 with metabolic phenotype and fat depots in young adults with abdominal obesity. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 23–30. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200560

## Введение

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) – гормоноподобный белок, участвующий в регулировании энергетического баланса и гомеостаза глюкозы и липидов [1–4]. Он секретируется преимущественно печенью и, в меньшей степени, жировой тканью. Свои эффекты FGF21 реализует посредством гетеродимерного рецепторного комплекса, включающего рецептор 1 FGF (FGFR1) и  $\beta$ -klotho [3].

С момента обнаружения в 2000 г. интерес к данному фактору роста неуклонно растет. Уже более 10 лет интенсивные эксперименты *in vivo* и *ex vivo* направлены на изучение физиологических функций FGF21 у людей, а также его патофизиологической роли и фармакологических эффектов при метаболических заболеваниях человека [3].

Авторы многих исследований высказывают мнение, что FGF21 может влиять на патофизиологию метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [1]. Y. Wang и соавт. в метаанализе 11 исследований показали, что уровень FGF21 достоверно выше у лиц с СД 2 [2]. В проспективных исследованиях было показано, что FGF21 является независимым предиктором МС [5, 6]. FGF21 ассоциирован с индексом массы тела (ИМТ) [2, 4, 7–9], окружностью талии (ОТ) [7], жировыми депо [8], в частности с висцеральным жиром [4, 10], эпикардальным жиром [4, 9], печеночным жиром, интрамукулярным жиром [4], показателями липидного профиля (общим холестерином – ХС [2], триглицеридами – ТГ [2, 4, 9]) и с индексом инсулинорезистентности – ИР (НОМА-IR) [4].

Исследователи предположили, что повышенные уровни FGF21 в сыворотке могут отражать компенсаторную протективную реакцию при патологических состояниях [11]. По результатам метаанализа 28 исследований выявлено, что высокая концентрация FGF21 в плазме крови достоверно предсказывает заболеваемость ишемической болезнью сердца, риск МС, СД 2 и почечной недостаточности при СД 2. FGF21 также предсказывал смертность от всех причин и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Имеются данные о независимой связи сывороточного FGF21 с наличием острого инфаркта миокарда. При этом высокий уровень FGF21 был ассоциирован с увеличением частоты повторного инфаркта миокарда в течение 30 дней [13].

В настоящее время FGF21 рассматривают в качестве молекулы для лечения СД 2 за счет его влияния на жировую ткань и положительного гипогликемического и гиполипидемического эффекта [14–16]. Pengfei Xu и соавт. показали положительное влияние пегилированного FGF21 на уровень гликемии, ИР, показатели липидного профиля у мышей с СД [14]. Xianlong Yea и соавт. в исследовании на мышцах с диабетом показали преимущество аналога FGF21 в лечении СД в сравнении с лираглутидом и инсулином гларгином [17].

Абдоминальное ожирение (АО) является известным фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний и главным фактором МС [18]. Предполагается, что ожирение является своего рода состоянием резистентности к FGF21 [19–21]. Парадоксальное увеличение FGF21 во время ожирения породило данную гипотезу [19]. Тем не менее данная теория вызывает значительные споры среди ученых [20–22].

В настоящее время отсутствуют исследования, оценивающие уровень FGF21 и его связь с различными жировыми депо (висцеральным, подкожным, эпикардальным, периваскулярным) у лиц молодого возраста на разных этапах метаболического континуума. В связи с этим изучение данного фактора в качестве маркера МС у лиц с метаболически

здоровым АО (МЗАО) и метаболически нездоровым ожирением представляет несомненный научный и практический интерес.

**Цель исследования** – определить уровень FGF21 в сыворотке крови и сопоставить с распределением жировой ткани у лиц молодого возраста с АО.

## Материалы и методы

Работа проведена на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в период 2017–2020 гг. Последовательно в исследование были включены 116 лиц обоего пола в возрасте 18–45 лет с ОТ >94 см у мужчин и >80 у женщин. Обследуемые по результатам скрининга были распределены на 2 группы с учетом критериев МС (Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, И.Е. Чазова и соавт., 2014): 1-я группа (n=46, медиана возраста 40 [34; 43]) – лица с АО и не более чем 1 дополнительным ФР МС; 2-я группа (n=70, медиана возраста 40 [35; 44]) – лица с МС. Из 16 условно здоровых лиц в возрасте 18–45 лет была сформирована контрольная группа – 0 (медиана возраста 32 [27; 35]). Дополнительно для субанализа, в зависимости от наличия АО и количества ФР, все пациенты (132 человека, средний возраст 37,59±6,35 года) были распределены на 6 групп: АО-0/ФР-0 (n=16); АО-1/ФР-0 (n=3); АО-1/ФР-1 (n=40); АО-1/ФР-2 (n=37); АО-1/ФР-3 (n=14); АО-1/ФР-4 (n=5). В каждой группе оценивался уровень FGF21.

Критерии исключения из исследования:

- тяжелые структурные приобретенные и врожденные поражения сердца;
- онкологические заболевания;
- СД 1 и 2-го типа;
- установленный диагноз вторичной артериальной гипертензии – АГ (реноваскулярная, феохромоцитома, болезнь Иценко–Кушинга, тиреотоксикоз и др.);
- тяжелые нарушения функции печени (повышение уровня трансаминаз в 2 раза и более нормы);
- клинически значимые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,75, креатинин крови >130 мкмоль/л, протеинурия);
- беременность и период лактации;
- нарушения ритма сердца (постоянная форма мерцательной аритмии, брадикардия);
- хроническая обструктивная болезнь легких III–IV стадии;
- острая и хроническая сердечная недостаточность (I–IV функциональный класс по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации);
- нестабильность массы тела (изменение более чем на 5 кг в течение последних 6 мес или участие в программах по ее снижению);
- воспалительные заболевания (острые или обострение хронических воспалительных заболеваний);
- любые клинические состояния, которые, по мнению врача, могут помешать участию пациента в исследовании.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (протокол №232 от 25.12.2017). Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

## Антропометрические измерения и лабораторная диагностика

Исследование пациентов проводилось в утренние часы натощак. Измерения роста проводились с помощью ростомера с точностью до 1 см. Масса тела пациента определялась с точностью до 100 г при помощи напольных элек-

тронных медицинских весов. Обследуемый находился без обуви и верхней одежды. ОТ определялась с точностью до 0,1 см на уровне середины расстояния между нижним краем ребер и вершиной гребня подвздошной кости. Окружность бедер (ОБ) определялась с точностью до 0,1 см по самой выступающей части ягодиц. Соотношение ОТ/ОБ рассчитывалось делением данных показателей.

Забор крови осуществлялся из вены локтевого сгиба, после 12 ч голодания. Проводились оценка липидного профиля (общего ХС, ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП), липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, ТГ), метаболических показателей (глюкоза, инсулин, лептин, адипонектин), расчет индекса НОМА-IR. Параметр НОМА-IR был рассчитан с использованием формулы:  $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ . Наличие ИР определялось при превышении уровня НОМА-IR более 2,5. Двухчасовой тест толерантности к глюкозе проводился по стандартной методике с забором крови из пальца.

Лабораторные методы были строго стандартизованы и выполнены в клинической и иммунобиохимической лабораториях ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

Всем обследуемым иммуноферментным методом на базе иммунобиохимической лаборатории ФГБУ «НМИЦ кардиологии» проводилось определение лептина, адипонектина, FGF21.

Забор крови производился с помощью венопункции с применением вакуумных систем, пробирки с этилендиаминтетраацетатом. Полученные образцы крови центрифугировали в течение 15 мин при 2500 оборотах в минуту при температуре +8°C. Полученная сыворотка распределялась в эппендорфы по 0,5 мл. В последующем образцы замораживались при температуре -70°C и хранились до одномоментного выполнения исследования. В состоянии заморозки материал хранился не более 1,5 года.

Уровень лептина определялся количественно иммуноферментным методом в образцах сыворотки при помощи тест-системы Leptin ELISA (DBC, Cat749-2310, Lot181080, Exp2019-05). Учет результатов осуществлялся на микропланшетном ридере Luminometer Photometer LMA01 фирмы Beckman Coulter (450 нм). Обработка данных проводилась с помощью алгоритма 4PL на сайте [elisaanalysis.com](http://elisaanalysis.com).

Уровень адипонектина определялся количественно иммуноферментным методом в образцах сыворотки при помощи тест-системы Adiponectin ELISA (Mediagnost, Cat E09, Lot 020517/1, Exp.2019-06-02). Учет результатов осуществлялся на микропланшетном ридере Luminometer Photometer LMA01 фирмы Beckman Coulter (450 нм). Обработка данных проводилась с помощью алгоритма 4PL на сайте [elisaanalysis.com](http://elisaanalysis.com).

Уровень FGF21 определялся количественно иммуноферментным методом в образцах сыворотки при помощи тест-системы Human fibroblast growth factor 21 (fgf-21) ELISA KIT (BCM Diagnostics, Германия). Учет результатов осуществлялся на микропланшетном ридере Luminometer Photometer LMA01 фирмы Beckman Coulter (450 нм). Обработка данных проводилась с помощью алгоритма 4PL на сайте [elisaanalysis.com](http://elisaanalysis.com).

### **Инструментальная диагностика**

Все исследования проводились в течение 24 ч после забора крови. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проведено всем включенным в исследование (BPLab). Диагноз АГ устанавливался с учетом результатов амбулаторного измерения артериального давления (АД), СМАД. При изолированной систолической и диастолической гипертензии для постановки диагноза АГ учитывались данные центрального артериального давления по результатам SphygmoCor (AtCor Medical Pty. Ltd., Австралия).

### **Определение объема жира**

Определение объема жировой ткани методом мультиспиральной компьютерной томографии проводилось всем больным, включенным в исследование, на компьютерном томографе с 320 рядами детекторов (Aquilion One Vision Edition, Toshiba, Япония; сила тока на трубе – 200–300 мА, напряжение тока – 120 кВ). Исследование выполнялось при проспективной кардиосинхронизации согласно стандартному протоколу. Изображения грудной полости на мультиспиральной компьютерной томографии были восстановлены как 5-миллиметровые неперекрывающиеся срезы. Объем периаортального жира измерялся методом полуавтоматической сегментации, требующим ручного определения границ ткани [23]. Ширина окна по шкале Хаунсфилда (Hounsfield) для оценки жировой ткани принималась от -150 до -30 единиц Hounsfield – HU (оконый центр -90 HU). Грудной отдел аорты определялся от окончания дуги аорты и до места вхождения аорты в диафрагму. Отдельно в каждом срезе контуры мягких тканей, непосредственно прилегающих к грудной аорте на расстоянии 1,5–2 см, отслеживались вручную. В дальнейшем происходила суммация по срезам с предоставлением результата в миллилитрах. Объем эпикардального жира [24] измерялся методом полуавтоматической сегментации, требующим ручного определения границ ткани. Ширина окна по шкале Хаунсфилда для оценки жировой ткани принималась от -150 до -30 HU (оконый центр -90 HU). Верхней границей сердца для определения эпикардального жира принимался корень аорты, нижней – верхушка сердца. Отдельно в каждом срезе вручную отслеживались контуры париетального листка перикарда. В дальнейшем происходила суммация по срезам с предоставлением результата в миллилитрах. Объем висцерального и подкожного жира измерялся по стандартному протоколу в срезе толщиной 8 мм на уровне I–II поясничного позвонка при помощи автоматизированного приложения Fat Measure. Ширина окна по шкале Хаунсфилда для оценки жировой ткани принималась от -150 до -30 HU (оконый центр -90 HU). Мышечный слой передней брюшной стенки, отделяющий висцеральную и подкожную жировую ткань, отслеживался вручную. Результат был представлен в квадратных сантиметрах. Соотношение подкожного жира к висцеральному рассчитывалось делением данных показателей.

### **Статистический анализ**

Для выявления статистически значимых различий между группами по категориальным признакам анализировались соответствующие таблицы сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Непрерывные показатели представлены с помощью среднего и стандартного отклонения в случае, если во всех трех группах гипотеза о нормальном распределении не была отвергнута, и с помощью медианы и интерквартильного размаха в случае, если хотя бы в одной группе гипотеза о нормальном распределении была отвергнута. Гипотеза о нормальном распределении показателя проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка на уровне значимости 0,01. Группы сравнивались между собой на наличие статистически значимых различий с использованием критерия Краскела–Уоллиса для непараметрического случая и с использованием однофакторного дисперсионного анализа для случая нормального распределения у показателя. В случае если были выявлены статистически значимые различия между группами, применялись апостериорные критерии для парных сравнений показателей между группами: критерий Тьюки для параметрического случая и критерий Данна для непараметрического. Для выявления корреляционной связи между показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Уровень значимости проверяемых гипотез принимался равным 0,05.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп				
Параметр	Здоровые добровольцы	Метаболически здоровые с АО	Лица с МС	<i>p</i>
n	16	46	70	
Возраст	32 [27; 35]	40 [34; 43]	40 [35; 44]	$p_1=0,01$ $p_2=0,74$ $p_3<0,01$
Мужчины, n (%)	7 (43,8)	17 (37,0)	57 (81,4)	$p<0,01$
Курение, n (%)	4 (25,0)	23 (50,0)	30 (42,9)	$p=0,22$
ОТ, см	75,7±12,1	100,0±12,2	109,6±12,6	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
ОБ, см	95,5±7,4	110,3±11,6	112,5±9,2	$p_1<0,01$ $p_2=0,45$ $p_3<0,01$
Отношение ОТ/ОБ	0,79±0,08	0,91±0,10	0,98±0,10	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
ИМТ	23,4±3,4	31,2±4,8	32,7±5,0	$p_1<0,01$ $p_2=0,18$ $p_3<0,01$
Наличие АГ, n (%)	0 (0,0)	8 (17,4)	55 (78,6)	$p<0,01$
САД, мм рт. ст.	115,9±9,7	117,2±10,5	133,9±15,3	$p_1=0,96$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
ДАД, мм рт. ст.	71,5±5,5	73,5±10,4	84,6±10,6	$p_1=0,73$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Повышение уровня ТГ, n (%)	0 (0)	4 (8,7)	40 (57,1)	$p<0,01$
ТГ, ммоль/л	0,69 [0,58; 0,92]	1,21 [0,94; 1,48]	1,98 [1,32; 2,56]	$p_1=0,04$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Снижение уровня ЛПВП, n (%)	0 (0,0)	11 (23,9)	33 (47,1)	$p<0,01$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 [1,5; 1,8]	1,3 [1,1; 1,5]	1,0 [0,9; 1,2]	$p_1=0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Повышение уровня ЛПНП, n (%)	0 (0)	18 (39,1)	53 (75,7)	$p<0,01$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,2±0,7	3,0±0,7	3,62±1,0	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (5,7)	$p=0,16$
Гипергликемия натощак, n (%)	0 (0,0)	3 (6,5)	14 (20,0)	$p=0,03$
Глюкоза плазмы крови, ммоль/л	5,06±0,60	5,24±0,43	5,53±0,61	$p_1=0,85$ $p_2=0,02$ $p_3=0,04$

Примечание. Показатели давления представлены по результатам СМАД. Здесь и далее в табл. 2, 3:  $p_1$  – значимость различий между группами 0 и 1;  $p_2$  – значимость различий между группами 1 и 2;  $p_3$  – значимость различий между группами 0 и 2.

Статистическая значимость влияния фактора FGF21 на бинарную целевую переменную осуществлялась с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. При анализе чувствительности и специфичности использованы стандартный анализ ROC-кривых, поиск порогового значения диагностического показателя. Результат представлен в виде отношений шансов, AuROC, чувствительности, специфичности, уровня статистической значимости  $p$ .

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

## Результаты

Всего в исследование включены 132 человека (средний возраст 37,59±6,35 года); табл. 1. Доля мужчин составила 61,4% (n=81), доля женщин – 38,6% (n=51) соответственно. 53,0% (n=70) имели МС. У 34,8% (n=46) наблюдалось МЗАО. Условно здоровыми добровольцами без АО были 12,1% (n=16). Группы МС (40 лет [35; 44]) и МЗАО (40 лет [34; 43]) были сопоставимы по возрасту ( $p=0,74$ ). Контрольная

группа была достоверно моложе лиц с АО (32 [27; 35]). Отличий по доле курящих среди групп не было.

Показатели ОТ, соотношения ОТ/ОБ достоверно отличались между группами ( $p<0,01$ ). Максимальные значения ОТ (109,6±12,6) и ОТ/ОБ (112,5±9,2) были в группе МС. В группе МЗАО ОТ и ОТ/ОБ составили 100,0±12,2 и 0,91±0,10 см соответственно. Показатели ОБ ( $p=0,45$ ) и ИМТ ( $p=0,18$ ) достоверно не отличались между группами МС и МЗАО.

Все обследуемые группы достоверно отличались по частоте дополнительных ФР ( $p<0,01$ ), 72,9% лиц с МС имели 2 дополнительных ФР, 20% обследуемых имели 3 дополнительных ФР. И только у 5 (7,1%) человек из группы МС количество дополнительных ФР достигло 4 ( $p<0,01$ ). Самым распространенным дополнительным ФР в группе МС была АГ (78,6%), на втором месте – повышение уровня ЛПНП (75,7%). Самыми редкими в группе МС были гипергликемия натощак (20,0%) и нарушение толерантности к глюкозе (5,7%). Большинство лиц в группе МЗАО (95,6%) имели 1 дополнительный ФР. Самым часто встречающимся ФР

Таблица 2. Характеристика гормонов у лиц с АО в зависимости от наличия МС

Параметр	Здоровые добровольцы	Метаболически здоровые с АО	Лица с МС	<i>p</i>
FGF21, пг/мл	110,2 [62,2; 221,9]	294,4 [110,0; 583,5]	245,7 [129,2; 474,8]	$p_1=0,05$ $p_2=0,99$ $p_3=0,04$
Инсулин, мкЕд/мл	4,79±2,05	10,91±7,18	13,32±9,79	$p_1<0,01$ $p_2=0,23$ $p_3<0,01$
Адипонектин, мкг/мл	10,4 [6,5; 13,3]	7,3 [3,5; 10,4]	4,6 [3,0; 8,0]	$p_1=0,21$ $p_2=0,29$ $p_3=0,01$
Лептин, нг/мл	9,2 [4,0; 12,2]	27,4 [13,1; 39,4]	14,3 [9,7; 24,8]	$p_1<0,01$ $p_2=0,06$ $p_3=0,02$
Индекс НОМА-IR	1,09±0,50	2,58±1,81	3,40±2,80	$p_1<0,01$ $p_2=0,08$ $p_3<0,01$
ИР, n (%)	0 (0,0)	11 (23,9)	33 (47,1)	$p<0,01$

Таблица 3. Распределение жировой ткани у лиц с АО в зависимости от наличия МС

Параметр	Здоровые добровольцы	Метаболически здоровые с АО	Лица с МС	<i>p</i>
Эпикардиальный жир, см <sup>3</sup>	41,7 [28,5; 53,0]	87,3 [65,1; 117,4]	114,4 [72,4; 160,2]	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Периаортальный жир, см <sup>3</sup>	6,5 [4,7; 9,7]	13,7 [8,3; 23,8]	20,5 [13,6; 30,1]	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
Висцеральный жир, см <sup>2</sup>	50,3 [34,6; 79,3]	124,5 [82,9; 197,4]	208,8 [144,8; 250,7]	$p_1<0,01$ $p_2=0,02$ $p_3<0,01$
Подкожный жир, см <sup>2</sup>	129,7±58,5	297,7±89,0	300,1±99,2	$p_1<0,01$ $p_2=0,99$ $p_3<0,01$
Отношение подкожного жира к висцеральному	2,2 [1,3; 3,5]	2,4 [1,6; 3,5]	1,4 [1,0; 2,1]	$p_1=1,0$ $p_2<0,01$ $p_3=0,06$

было повышение уровня ЛПНП (39,1%) или снижение уровня ЛПВП (23,9%). АГ выявлялась в 17,4%, гипергликемия натощак – в 6,5% случаев.

Уровни систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) у лиц с МС (133,9±15,3 мм рт. ст. и 84,6±10,6 мм рт. ст. соответственно) были достоверно ( $p<0,01$ ) выше показателей в группе МЗАО (117,2±10,5 мм рт. ст. и 73,5±10,4 мм рт. ст. соответственно). Группа МЗАО по уровню САД и ДАД от здоровых добровольцев не отличалась.

Показатели ЛПНП и ТГ достоверно увеличивались от группы к группе и уже в группе МЗАО были достоверно выше (3,0±0,7 ммоль/л и 1,21 [0,94; 1,48] ммоль/л соответственно), чем у здоровых добровольцев, максимальное значение наблюдалось у лиц с МС (3,62±1,0 ммоль/л и 1,98 [1,32; 2,56] ммоль/л соответственно). Среди обследуемых групп минимальный уровень ЛПВП наблюдался у лиц с МС – 1,0 [0,9; 1,2] ммоль/л. Уровень ЛПВП достоверно отличался между всеми группами ( $p\leq 0,01$ ).

Уровень глюкозы плазмы крови не отличался между контрольной группой и лицами с МЗАО (5,24±0,43 ммоль/л). Выявлено достоверное отличие по уровню глюкозы плазмы натощак между группами МС (5,53±0,61 ммоль/л) и МЗАО ( $p=0,02$ ), МС и контрольной группой ( $p=0,04$ ).

Результаты концентрации гормонов в плазме представлены в табл. 2. Уровень FGF21 был достоверно выше в группе МС (245,7 пг/мл) и МЗАО (294,4 пг/мл) в сравнении с контрольной группой (110,2 пг/мл);  $p=0,05$  и  $p=0,04$  соответственно. Концентрация инсулина и лептина в плазме крови у лиц с МЗАО и МС была достоверно больше ( $p_1<0,01$ ), чем у здоровых добровольцев. Однако между группами МЗАО и МС различий по уровню FGF21, инсулина и лептина выявлено не было. Уровень адипонектина у лиц с МЗАО был сопоставим с уровнем у здоровых добровольцев,

хотя и имел явную тенденцию к снижению. В то же время разница по адипонектину между лицами с МЗАО и МС была статистически значимой ( $p=0,01$ ). Индекс НОМА-IR значимо отличался между контрольной группой, группой МЗАО ( $p<0,01$ ) и МС ( $p<0,01$ ). Доля лиц с ИР достоверно отличалась между всеми исследуемыми группами ( $p<0,01$ ). Почти 1/4 (23,9%) обследованных в группе МЗАО имели ИР. В группе МС ИР имели уже почти 1/2 (47,1%) лиц.

Всем пациентам проводилась оценка распределения жира по данным компьютерной томографии (табл. 3). Объем висцерального, эпикардиального и периаортального жира достоверно отличался между исследуемыми группами. Максимальные значения наблюдались в группе МС, что соответствовало метаболическому фенотипу. В 1,5 раза объем периаортального жира и в 1,7 раза площадь висцерального жира при МС превышали аналогичные показатели в группе МЗАО. Было выявлено достоверное отличие ( $p<0,01$ ) соотношения подкожного жира к висцеральному между группами МЗАО (2,4 [1,6; 3,5]) и МС (1,4 [1,0; 2,1]), тогда как у лиц с МЗАО это соотношение было сопоставимо со здоровыми лицами, что, по-видимому, и определяет их метаболическое благополучие. Уровень подкожного жира между группами МЗАО и МС достоверно не отличался.

Для определения связи FGF21 с некоторыми антропометрическими, метаболическими параметрами и жировыми депо был проведен корреляционный анализ (табл. 4). По результатам анализа были выявлены достоверные слабые связи FGF21 с возрастом ( $r=0,22$ ,  $p\leq 0,05$ ) и такими антропометрическими показателями, как ОТ ( $r=0,18$ ,  $p\leq 0,05$ ), ОБ ( $r=0,26$ ,  $p\leq 0,05$ ), ИМТ ( $r=0,3$ ,  $p\leq 0,01$ ). Была выявлена достоверная связь FGF21 с висцеральным ( $r=0,2$ ,  $p\leq 0,05$ ) и подкожным ( $r=0,2$ ,  $p\leq 0,05$ ) жировыми депо. Связь с эпикардиальным, периаортальным жирами и отношением подкожного жира к

Параметр	FGF21
Возраст, лет	0,22*
Рост, см	-0,10
Масса тела, кг	0,16
ОТ, см	0,18*
ОБ, см	0,26**
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,3**
САД, мм рт. ст.	0,05
ДАД, мм рт. ст.	0,16
Общее пульсовое АД	-0,16
Объем эпикардального жира, см <sup>3</sup>	0,04
Объем периаортального жира, см <sup>3</sup>	0,11
Площадь висцерального жира, см <sup>2</sup>	0,2*
Площадь подкожного жира, см <sup>2</sup>	0,2*
Отношение подкожного жира к висцеральному	0,09
ТГ, ммоль/л	0,21*
ЛПВП, ммоль/л	-0,03
ЛПНП, ммоль/л	0,06
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	0,12
Инсулин, мкЕд/мл	0,15
Индекс НОМА-IR	0,14
Адипонектин, мкг/мл	0,00
Лептин, нг/мл	0,24**

\*Статистически значимые коэффициенты корреляции со значением  $p \leq 0,05$ ; \*\*статистически значимые коэффициенты корреляции со значением  $p \leq 0,01$ .

висцеральному была недостоверна. Среди показателей липидного профиля зарегистрирована достоверная связь FGF21 с ТГ ( $r=0,21$ ,  $p \leq 0,05$ ). С большинством гормональных факторов связь не выявлена. Только лептин имел достоверную слабую связь с FGF21 ( $r=0,24$ ,  $p \leq 0,05$ ).

Был проведен дополнительный анализ оценки уровня FGF21 в зависимости от количества компонентов МС у обследуемых (табл. 5). Используя метод множественного сравнения, было выявлено достоверное повышение уровня FGF21 с увеличением количества компонентов в обследуемых группах ( $p < 0,01$ ). Максимальный уровень FGF21 (581,3 пг/мл [355,8; 624,4]) наблюдался в группе лиц с 4 дополнительными ФР, минимальный уровень – в группе без АО и ФР (90,3 пг/мл [76,2; 110,2]). При попарном сравнении достоверные отличия выявлены между АО-0/ФР-0 и АО-1/ФР-2 ( $p < 0,01$ ), АО-0/ФР-0 и АО-1/ФР-3 ( $p = 0,01$ ).

Проведена оценка критического уровня FGF21 для причисления пациентов к группе МС с помощью ROC-анализа. Разделяющим значением FGF21 стал уровень  $\geq 345,8$  пг/мл, который увеличивал риск наличия МС у пациента в 3,14 раза (AuROC 0,74, чувствительность 78,6%, специфичность 75,0%,  $p < 0,0001$ ). Уровень FGF21  $\geq 294,4$  увеличивал риск причисления пациентов к группе МЗАО в 1,52 раза (AuROC 0,70, чувствительность 67,4%, специфичность 75,0%,  $p < 0,0001$ ).

Показатель	АО-0/ФР-0 (n=16)	АО-1/ФР-0 (n=3)	АО-1/ФР-1 (n=40)	АО-1/ФР-2 (n=37)	АО-1/ФР-3 (n=14)	АО-1/ФР-4 (n=5)	p
FGF21, пг/мл	90,3 [76,2; 110,2]	227,5 [110,6; 309,7]	353,6 [124,8; 532,7]	355,8 [355,8; 480,1]	355,8 [228,3; 439,4]	581,3 [355,8; 624,4]	<0,01

Примечание: АО-0 – есть АО, АО-1 – нет АО, цифрами указано количество ФР.

## Обсуждение

В нашем исследовании уровень FGF21 у лиц с АО был достоверно выше, чем в группе контроля ( $p \leq 0,05$ ). Разницы между группами МС и МЗАО выявлено не было, что говорит о сопоставимости метаболического состояния у лиц с АО по показателю FGF21. Авторы сходятся во мнении, что ожирение, вероятно, представляет собой состояние резистентности к FGF21 [20, 21]. X. Zhang и соавт. отмечали более высокий уровень FGF21 при ожирении [25].

Однако в проведенном субанализе, в котором учитывалось количество ФР МС у всех обследуемых, был выявлен рост FGF21 от группы к группе, соответствовавший увеличению количества ФР ( $p < 0,01$ ). Аналогичную закономерность выявили Y. Shen и соавт. В их исследовании уровень FGF21 также достоверно повышался с увеличением ФР [26]. C. Chen и соавт. ранее также описывали увеличение концентрации плазмы FGF21, связанное с ухудшением метаболического профиля [6].

Оценка связи FGF21 с жировыми депо также была целью нашего исследования. Ряд исследований сообщает о связи FGF21 с висцеральным жиром [4, 10], эпикардальным жиром [4, 9], перикардальным жиром [27]. Y. Lee и соавт. в своем исследовании выявили независимую достоверную связь перикардального жира с данным параметром [27]. Мы выявили связь FGF21 с висцеральным ( $p \leq 0,05$ ) и подкожным жировыми депо ( $p \leq 0,05$ ). Однако достоверной связи с эпикардальной и периваскулярной жировой тканью найдено не было. По данным литературы известно, что FGF21 связан с ИМТ [2, 4, 7–9] и ОТ [7]. В нашем исследовании мы также получили связь FGF21 не только с ОТ ( $p \leq 0,05$ ) и ИМТ ( $p \leq 0,01$ ), но и с ОБ ( $p \leq 0,01$ ).

FGF21 является метаболическим регулятором углеводного и липидного обмена. В нашем исследовании среди показателей липидного профиля мы выявили достоверную связь FGF21 с ТГ ( $r=0,317$ ,  $p < 0,001$ ). Y.-S. Wang и соавт. в своем метаанализе 11 исследований выявили связь FGF21 также с общим ХС и ТГ [2]. Y. Lee и соавт. в более старшей возрастной группе (средний возраст 54,1 года) зарегистрировали связь с ЛПНП и ЛПВП [27].

Мы не выявили тесной взаимосвязи между уровнем FGF21 и концентрацией глюкозы плазмы натощак, инсулином и НОМА-IR. Вероятно, это связано с отсутствием прямого влияния FGF21 на метаболизм глюкозы. Аналогичные данные были получены и другими исследователями. В исследовании Y. Shafaei и соавт. не выявили связи FGF21 с глюкозой в контрольной группе и в группе с СД [28]. Y. Shen и соавт. в своем исследовании также не обнаружили связи с показателями глюкозного обмена (глюкоза, НОМА-IR, гликированный гемоглобин) [26]. Однако Y. Lee и соавт. выявили связь с инсулином и НОМА-IR [27].

Уровень FGF21, по результатам нашего исследования, имеет достоверную связь с лептином ( $p \leq 0,01$ ). В настоящее время механизм данной связи мало изучен, однако высказывается мнение о лептине как о регуляторе FGF21. M. Asrih и соавт. выявили связь лептин STAT3–FGF21, которая в перспективе может стать точкой приложения для лечения больных с МС и СД [29].

Мы выявили взаимосвязь FGF21 с возрастом ( $p \leq 0,05$ ). Установлено, что с возрастом происходит увеличение уровня FGF21 независимо от массы тела [30]. У пожилых уровень FGF21 достоверно выше, чем у лиц среднего возраста [31]. Вероятно, эта реакция носит адаптивный харак-

тер и направлена на нормализацию метаболических реакций в процессе старения [30].

Имеются данные о возможности FGF21 прогнозировать риск развития СД 2. Y. Woo и соавт. в логистическом регрессионном анализе показали, что FGF21 был независимым предиктором возникновения СД 2 [32] и может быть рассмотрен как альтернатива тесту толерантности к глюкозе. Экспериментально подтверждено, что у пациентов с высокими уровнями FGF21 в крови при наличии традиционных ФР СД 2 выявляется через 5,4 года [6]. Повышение этого фактора в данной ситуации, вероятно, носит компенсаторный характер, направленный на преодоление ИР [33, 34]. В перспективном исследовании J. Fergeira и соавт. показали, что FGF-21 является предиктором развития СД 2 [35]. В группе лиц молодого возраста мы выявили критический уровень FGF21 для установления диагноза МС. Значение  $FGF21 \geq 345,8$  пг/мл с 75% специфичностью и с 78,6% чувствительностью указывает на наличие МС у лиц молодого возраста.

## Заключение

В настоящем исследовании мы показали, что уровень FGF21 увеличивается с ухудшением метаболического фенотипа. Полученные данные, вероятно, указывают на развитие резистентности к данному фактору роста у лиц молодого возраста с прогрессированием заболевания. Уровень FGF21 у лиц молодого возраста достоверно ассоциирован с антропометрическими параметрами ожирения (ОТ, ОБ, ИМТ) и с висцеральным и подкожным жировыми депо по данным компьютерной томографии. Выявлена связь FGF21 с уровнем ТГ и лептином. Зарегистрирован уровень  $FGF21 \geq 345,8$  пг/мл в качестве критерия МС у лиц возрастной категории от 18 до 45 лет. Однако требуются дальнейшие исследования, уточняющие уровень FGF21 для других возрастных групп.

## Ограничение исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Исследование было одномоментным. Здоровые добровольцы оказались достоверно моложе относительно других обследуемых групп. Присутствовало гендерное различие. В группе МС мужчин было больше.

При анализе концентрации FGF21 не учитывались особенности рациона у пациентов. По данным исследований, секреция FGF21 повышается при высокоуглеводном типе питания [36], при диетах с высоким содержанием фруктозы [37], при высококалорийном низкобелковом питании [38], что опосредовано перипрандиальной реакцией инсулина. Уровень FGF21 повышается в течение нескольких дней после переиздания, а также резко после углеводной нагрузки [39]. Не учитывался объем физической нагрузки. Физическая нагрузка умеренной и высокой интенсивности достоверно снижает уровень FGF21 [31].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

- Choi JR et al. Serum fibroblast growth factor 21 and new-onset metabolic syndrome: KoGES-ARIRANG study. *Yonsei Med J* 2018; 59 (2): 287–93. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.2.287
- Wang YS et al. Increased serum/plasma fibroblast growth factor 21 in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J* 2019; 95 (1121). DOI: 10.1136/postgrad-medj-2018-136002
- Staiger H, Keuper M, Berti L et al. Fibroblast growth factor 21-metabolic role in mice and men. *Endocrine Rev* 2017; 38 (5): 468–88. DOI: 10.1210/er.2017-00016
- Hong ES et al. Plasma fibroblast growth factor 21 levels increase with ectopic fat accumulation and its receptor levels are decreased in the visceral fat of patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019; 7 (1). DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000776
- Bobbett T et al. Fibroblast growth factor 21 predicts the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Caucasians. *Diabetes Care* 2013; 36 (1): 145–9. DOI: 10.2337/dc12-0703
- Chen C et al. High plasma level of fibroblast growth factor 21 is an independent predictor of type 2 diabetes: A 5.4-year population-based prospective study in Chinese subjects. *Diabetes Care* 2011; 34 (9): 2113–5. DOI: 10.2337/dc11-0294
- Zhang X et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes* 2008; 57 (5): 1246–53. DOI: 10.2337/db07-1476
- Tan BK, Hallschmid M, Adya R et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) in human cerebrospinal fluid: Relationship with plasma FGF21 and body adiposity. *Diabetes* 2011; 60 (11): 2758–62. DOI: 10.2337/db11-0672
- Akyildiz ZI et al. Epicardial fat, body mass index, and triglyceride are independent contributors of serum fibroblast growth factor 21 level in obese premenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2015; 38 (3): 361–6. DOI: 10.1007/s40618-014-0185-3
- Giannini C et al. Circulating levels of FGF-21 in obese youth: Associations with liver fat content and markers of liver damage. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (7): 2993–3000. DOI: 10.1210/jc.2013-1250
- Domouzoglou EM et al. Fibroblast growth factors in cardiovascular disease: The emerging role of FGF21. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 2015; 309: 1029–38. DOI: 10.1152/ajpheart.00527.2015
- Lakhani I et al. Fibroblast growth factor 21 in cardio-metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2018; 83: 11–7. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.01.017
- Zhang W, Chu S, Ding W, Wang F. Serum level of fibroblast growth factor 21 is independently associated with acute myocardial infarction. *PLoS One* 2015; 10 (6). DOI: 10.1371/journal.pone.0129791
- Xu P et al. Efficacy of a combination of high and low dosage of PEGylated FGF-21 in treatment of diabetes in db/db mice. *Biomed Pharmacother* 2016; 84: 97–105. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.019
- Geng L, Lam KSL, Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic. *Nat Rev Endocrinol Nat Res* 2020. DOI: 10.1038/s41574-020-0386-0
- Ritchie M, Hanouneh IA, Nouredin M et al. Fibroblast growth factor (FGF)-21 based therapies: A magic bullet for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)? *Exp Opin Investig Drugs* 2020; 29 (2): 197–204. DOI: 10.1080/13543784.2020.1718104
- Ye X et al. Pharmacological efficacy of FGF21 analogue, liraglutide and insulin glargine in treatment of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31 (4): 726–34. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.008
- Ross R et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16 (3): 177–89. DOI: 10.1038/s41574-019-0310-7
- Fisher FM et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes* 2010; 59 (11): 2781–9. DOI: 10.2337/db10-0193
- Hollstein T, Piaggi P. Metabolic Factors Determining the Susceptibility to Weight Gain: Current Evidence. *Curr Obesity Rep* 2020; 9: 121–35. DOI: 10.1007/s13679-020-00371-4
- Markan KR. Defining 'FGF21 Resistance' during obesity: Controversy, criteria and unresolved questions version 1; referees: 1 approved, 2 approved with reservations. *F1000Res* 2018; 7. DOI: 10.12688/f1000research.14117.1
- Tanajak P. Letter to the editor: Parameters, characteristics, and criteria for defining the term 'FGF21 resistance'. *Endocrinology* 2017; 158 (5): 1523–4. DOI: 10.1210/en.2017-00056
- Britton KA et al. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high thoracic periaortic fat in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2012; 1 (6). DOI: 10.1161/JAHA.112.004200
- Sarin S et al. Clinical Significance of Epicardial Fat Measured Using Cardiac Multislice Computed Tomography. *Am J Cardiol* 2008; 102 (6): 767–71. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.04.058
- Zhang X et al. Erratum: Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes* 2019; 68 (1): 235. DOI: 10.2337/db19-er01c
- Shen Y et al. Additive relationship between serum fibroblast growth factor 21 level and coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12 (1). DOI: 10.1186/1475-2840-12-124
- Lee Y et al. Serum FGF21 concentration is associated with hypertriglyceridaemia, hyperinsulinaemia and pericardial fat accumulation, independently of obesity, but not with current coronary artery status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80 (1): 57–64. DOI: 10.1111/cen.12134
- Shafaei Y, Khoshnia M, Marjani A. Serum level of fibroblast growth factor 21 in type 2 diabetic patients with and without metabolic syndrome. *J Med Sci* 2015; 15 (2): 80–6. DOI: 10.3923/jms.2015.80.86
- Asrih M, Veyrat-Durebex C, Poher AL et al. Leptin as a potential regulator of FGF21. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38 (3): 1218–25. DOI: 10.1159/000443070
- Hanks LJ, Gutiérrez OM, Bamman MM et al. Circulating levels of fibroblast growth factor-21 increase with age independently of body composition indices among healthy individuals. *J Clin Transl Endocrinol* 2015; 2 (2): 77–82. DOI: 10.1016/j.jcte.2015.02.001
- Matsui M et al. Relationship between physical activity and circulating fibroblast growth factor 21 in middle-aged and older adults. *Exp Gerontol* 2020; 141: 111081. DOI: 10.1016/j.exger.2020.111081
- Woo YC et al. Serum fibroblast growth factor 21 is a superior biomarker to other adipokines in predicting incident diabetes. *Clin Endocrinol* 2017; 86 (1): 37–43. DOI: 10.1111/cen.13229
- Li G et al. FGF21 deficiency is associated with childhood obesity, insulin resistance and hypoadiponectinaemia: The BCAMS Study. *Diabetes Metab* 2017; 43 (3): 253–60. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.12.003

34. An SY et al. Serum fibroblast growth factor 21 was elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and was associated with the presence of carotid artery plaques. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96 (2): 196–203. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.01.004
35. Ferreira JP et al. Circulating plasma proteins and new-onset diabetes in a population-based study: Proteomic and genomic insights from the STANISLAS cohort. *Eur J Endocrinol* 2020; 183 (3): 285–95. DOI: 10.1530/EJE-20-0246
36. Lundsgaard AM et al. Circulating FGF21 in humans is potently induced by short term overfeeding of carbohydrates. *Mol Metab* 2017; 6 (1): 22–9. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.11.001
37. Dushay JR, Toschi E, Mitten EK et al. Fructose ingestion acutely stimulates circulating FGF21 levels in humans. *Mol Metab* 2015; 4 (1): 51–7. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.09.008
38. Laeger T et al. FGF21 is an endocrine signal of protein restriction. *J Clin Invest* 2014; 124 (9): 3913–22. DOI: 10.1172/JCI74915
39. Søberg S et al. FGF21 Is a Sugar-Induced Hormone Associated with Sweet Intake and Preference in Humans. *Cell Metab* 2017; 25 (5): 1045–53.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.009

---

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Железнова Екатерина Александровна** – преподаватель каф. кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: katia.zheleznova@yandex.ru

**Жернакова Юлия Валерьевна** – д-р мед. наук, ученый секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: juli001@mail.ru

**Шария Мераб Арчилович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: mershar@yandex.ru

**Блинова Наталия Владимировна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: nat-cardio1@yandex.ru

**Азимова Марина Олеговна** – аспирант отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: marinaazimovaa@gmail.com

**Шарф Татьяна Васильевна** – науч. сотр. лаб. иммунохимии НИИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: tsharf@rambler.ru

**Масенко Валерий Павлович** – гл. науч. сотр., рук. лаб. нейрогуморальной регуляции ССЗ Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: massenko@mail.ru

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru

**Ekaterina A. Zheleznova** – university lecturer, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: katia.zheleznova@yandex.ru

**Juliya V. Zhernakova** – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: juli001@mail.ru

**Merab A. Shariia** – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: mershar@yandex.ru

**Nataliia V. Blinova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: nat-cardio1@yandex.ru

**Marina O. Azimova** – Graduate Student, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: marinaazimovaa@gmail.com

**Tatiana V. Sharf** – Research Officer, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: tsharf@rambler.ru

**Valerii P. Masenko** – Leading Researcher Officer, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: massenko@mail.ru

**Irina E. Chazova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ибупрофена при заболевании COVID-19: систематический обзор

М.В. Леонова<sup>✉</sup>

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Россия

<sup>✉</sup>anti23@mail.ru

## Аннотация

Пандемия COVID-19 в настоящее время является наиболее острой проблемой здравоохранения в мире. Несмотря на растущие знания о природе тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2, варианты лечения по-прежнему плохо определены. Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в частности ибупрофена, подвергалась сомнению без каких-либо подтверждающих доказательств. Это способствовало проведению ряда наблюдательных исследований по оценке влияния ибупрофена на исходы заболевания COVID-19. Проведен поиск публикаций и представлен систематический обзор 9 исследований, рассмотрены фармакодинамические эффекты ибупрофена в аспекте влияния на ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) и циклооксигеназу. Результаты исследований показали отсутствие прямого взаимодействия между ибупрофеном и SARS-CoV-2, отсутствие доказательств того, что ибупрофен влияет на ир-регуляцию АПФ-2 как рецептора COVID-19 в исследованиях с участием людей. В наблюдательных исследованиях не получили доказательств, что ибупрофен при хроническом применении до заболевания COVID-19 или при остром применении для купирования симптомов COVID-19 способствует инфицированию или увеличивает риск неблагоприятных исходов (смертность, риск госпитализации, риск искусственной вентиляции легких). Впоследствии международные регуляторные органы (Всемирная организация здравоохранения, Европейское медицинское агентство, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США) заключили, что нет связи между более тяжелым течением COVID-19 и лечением НПВП; парацетамол и другие НПВП (ибупрофен) рекомендуются для лечения симптомов COVID-19; пациентов, находящихся на хроническом лечении НПВП, предупреждают, чтобы они не прекращали его, так как их состояние может ухудшиться.

**Ключевые слова:** COVID-19, нестероидные противовоспалительные препараты, ибупрофен, наблюдательные исследования, смертность.

**Для цитирования:** Леонова М.В. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ибупрофена при заболевании COVID-19: систематический обзор. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 31–36. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200558

Review

## Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and ibuprofen for COVID-19: a systematic review

Marina V. Leonova<sup>✉</sup>

Association of Clinical Pharmacologists, Volgograd, Russia

<sup>✉</sup>anti23@mail.ru

## Abstract

COVID-19 pandemic is currently the most pressing public health problem worldwide. Despite growing knowledge about the nature of SARS-CoV-2-associated severe acute respiratory syndrome, the treatment options are still poorly defined. The safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), in particular ibuprofen, has been questioned without any supporting evidence. This has contributed to a number of observational studies evaluating the effect of ibuprofen on COVID-19 disease outcomes. A search of publications was carried out and a systematic review of 9 studies was presented, pharmacodynamic effects of ibuprofen were considered in terms of the effect on angiotensin-converting enzyme 2 and cyclooxygenase. The studies data have shown no direct interaction between ibuprofen and SARS-CoV-2, no evidence that ibuprofen affects the up-regulation of angiotensin-converting enzyme 2 as a COVID-19 receptor in human studies. Observational studies have not found evidence that ibuprofen, when used chronically before COVID-19 or when acutely used to relieve symptoms of COVID-19, contributes to infection or increases the risk of adverse outcomes (mortality, risk of hospitalization, risk of mechanical ventilation). Subsequently, international regulatory authorities (World Health Organization, European Medical Agency, FDA) concluded that there is no link between the more severe course of COVID-19 and NSAID treatment; paracetamol and other NSAIDs (ibuprofen) are recommended to treat the symptoms of COVID-19; patients on chronic NSAID treatment are warned not to discontinue it, as their condition may worsen.

**Key words:** COVID-19, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen, observational studies, mortality.

**For citation:** Leonova M.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and ibuprofen for COVID-19: a systematic review. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 31–36. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200558

В настоящее время мир подвержен пандемическому распространению коронавируса – болезни-2019 (COVID-19), вызванного тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса-2 (SARS-CoV-2). Пандемия COVID-19, официально объявленная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 12.03.2020, в настоящее время является самой острой проблемой здравоохранения в мире. Усилия по преодолению заболеваемости и смертности, вызванной новым вирусом, значительно затруднены из-за отсутствия знаний о вирусе SARS-коронавирус-2, в частности механизмах вирулентности, особенностях иммунного ответа хозяина. К настоящему времени становится ясным, что рост числа тяжелых и опасных для жизни случаев COVID-19 во многом является следствием развития «цитокинового шторма» у пациентов. Несмотря на получение новых знаний о патогенезе тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2, варианты лечения все еще не определены.

Наиболее ранним или даже первым симптомом заболевания COVID-19 является лихорадка, сопровождаемая синдромом интоксикации (головная боль, мышечные боли, ломота, слабость). Главную роль среди лекарственных препаратов, направленных на купирование этих симптомов и улучшающих их переносимость, играют жаропонижающие средства (парацетамол) и нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен). Вместе с тем безопасность НПВП при заболевании COVID-19, в частности ибупрофена, открыто подвергалась сомнению без каких-либо подтверждающих доказательств. Опасения по поводу использования ибупрофена для купирования лихорадки при инфекции COVID-19 возникли после того, как 14 марта 2020 г. министерство здравоохранения Франции издало рекомендацию избегать использования НПВП для лечения симптомов COVID-19 [1]. Это вызвало широкую дискуссию в научном сообществе.

стве в самом начале пандемии, поддержанную предположением, что ибупрофен может активировать рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), что способствует входу коронавируса в клетки.

За прошедшие с тех пор несколько месяцев проведен ряд наблюдательных исследований по оценке эффективности и безопасности применения ибупрофена у пациентов с COVID-19. В статье представлены научные данные и систематический обзор исследований, посвященные влиянию НПВП, в частности ибупрофена, на течение заболевания и исходы COVID-19.

### Участие РААС в течении COVID-19 и ибупрофен

К настоящему времени установили, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет особенно важную роль в течении инфекции SARS-CoV-2. Предполагается, что дисбаланс в РААС и АПФ-2 участвует в облегчении инфицирования клеток-хозяев и модуляции воспалительного ответа, вызванного вирусом SARS-CoV-2 [2, 3]. Установили, что проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени зависит от связывания его белков S-spike с клеточными рецепторами, в частности через рецепторы АПФ-2, экспрессия которого повышается при инфекциях [4, 5]. АПФ-2 преимущественно находится в легких, где он экспрессируется в клетках альвеолярного эпителия 1-го типа, выделяющих сурфактант и имеющих решающее значение для газообменной функции легких. Повреждение этих клеток коронавирусом сопровождается развитием тяжелого паренхиматозного легочного нарушения, наблюдаемого COVID-пневмонией. АПФ-2 также обнаружен в сердце, кишечнике, почках, кровеносных сосудах, а также в растворимой форме в сыворотке крови, что в тяжелых случаях может вызывать системную полиорганную недостаточность [3]. АПФ-2 является гомологом АПФ и ключевым ферментом, участвующим в альтернативном пути функционирования РААС. Функционально АПФ-2 представляет альтернативу классическому ферменту АПФ; он обеспечивает преобразование ангиотензина (АТ) I в продукт деградации АТ1–7, обладающий противоположными свойствами АТ II – протективными, противовоспалительными, антипролиферативными.

Вирус SARS-CoV-2 после проникновения в организм хозяина способен снижать уровень АПФ-2 на поверхности инфицированных клеток и тем самым изменять соотношение АПФ:АПФ-2 в пользу преобладания провоспалительного АПФ, что приводит к повышению уровня АТ II и уменьшению уровня АТ1–7, снижая его защитные и противовоспалительные эффекты [2]. Возможно, что иммунная дисрегуляция РААС и связанное с этим преобладание провоспалительных медиаторов могут играть центральную роль в патогенезе COVID-19, развитии «цитокинового шторма» и индукции острого повреждения паренхимы легких [3]. При этом снижение экспрессии АПФ-2 в организме может объяснить более тяжелое течение инфекции COVID-19 у пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, для которых важны протективные функции АПФ-2.

В настоящее время отсутствуют доказательства прямого фармакодинамического взаимодействия ибупрофена с АПФ-2 или его медиаторами, приводя к сверхэкспрессии АПФ-2 и проникновению коронавируса.

С другой стороны, местное воспаление включает образование простагландинов с участием циклооксигеназы (ЦОГ)-2, а также вовлечение и активацию эффекторных клеток, таких как полиморфно-ядерные нейтрофилы. Результатом является развитие лихорадки и миалгии, возникающих во время инфекции, для купирования которых применяются НПВП. Альтернативно ЦОГ-2 также может играть роль в разрешении

воспаления в связи с продукцией противовоспалительных простагландинов E<sub>2</sub> и липоксигенов, предотвращая ущерб в результате иммунного ответа [6].

НПВП, в частности ибупрофен, действуют путем ингибирования активности ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, тем самым блокируя синтез провоспалительных простагландинов, которые участвуют в активации эффекторных клеток. Учитывая двойную роль ЦОГ-2 в воспалительной реакции (такую как усиление начальной острой фазы и последующее разрешение), возникает вопрос, может ли прием НПВП во время инфекции SARS-CoV-2 улучшить или осложнить течение болезни.

Построение гипотезы о том, что применение ибупрофена при COVID-19 может увеличивать экспрессию АПФ-2 и проникновение коронавируса в клетки, основано на единственном экспериментальном исследовании на модели фиброза миокарда у животных, в котором показали защитное действие ибупрофена против фиброза за счет его способности увеличивать АПФ-2 как протективного медиатора [7]. В новых исследованиях *in vitro* показали, что ибупрофен может способствовать отщеплению АПФ-2 от клеточной мембраны, предотвращая мембранозависимое проникновение коронавируса в клетку [3].

Кроме того, к настоящему времени установили, что коронавирус SARS-CoV-2 приводит к сложному многофазному иммунному ответу в организме человека, и на стадии гиперактивности иммунной системы с развитием «цитокинового шторма» получили патогенетическое обоснование противовоспалительные препараты с антиинтерлейкиновым и иммунодепрессивным действием (глюкокортикоиды, ингибиторы интерлейкина-6). Вместе с тем ибупрофен способен также подавлять выработку антител в клетках человека и ослаблять активность иммунной системы, что показано при других вирусных инфекциях [8, 9].

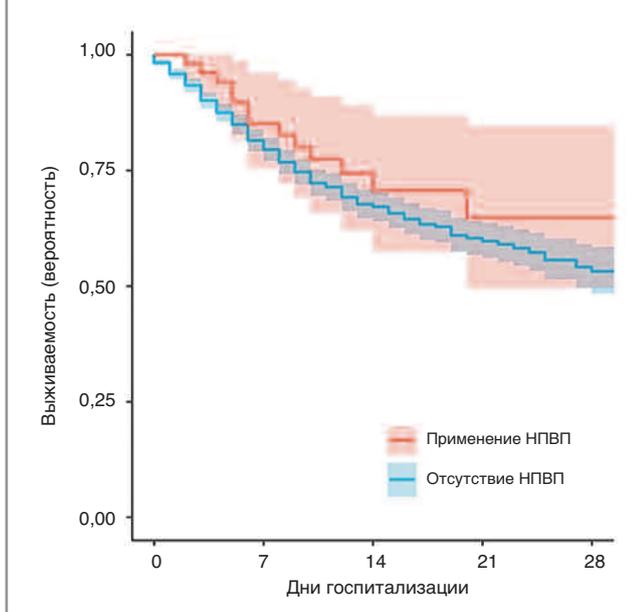
### Изучение влияния НПВП и ибупрофена на исходы COVID-19

После возникших предостережений к применению НПВП и ибупрофена у пациентов с COVID-19 в ряде стран мира инициированы наблюдательные когортные исследования рутинной клинической практики для изучения влияния НПВП на течение и основные исходы заболевания.

Провели научный поиск публикаций результатов исследований в системе Pubmed и Medline и выявили 9 статей, которые включены в систематический анализ. В исследованиях охвачен период лечения пациентов с COVID-19 с января по июнь 2020 г. проспективно или ретроспективно; дизайн исследований включал группы пациентов по наличию применения НПВП за 7 дней до развития заболевания (хроническое применение НПВП) или с начала симптомов (острое применение) COVID-19 в сравнении с отсутствием приема препаратов данной группы. Одна часть исследований посвящена оценке всей группы НПВП, другая оценивала ибупрофен в сравнении с другими препаратами группы НПВП.

В Великобритании провели проспективное многоцентровое исследование в рамках крупного европейского исследования COPE для изучения связи между предшествующим использованием НПВП, смертностью и продолжительностью пребывания госпитализированных пациентов с COVID-19 [10]. В исследование включены 1222 пациента с клиническим или лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, поступивших в 8 внеплановых стационаров для лечения COVID-19. Из 1222 пациентов, соответствующих критериям включения, 54 (4,4%) до госпитализации применяли НПВП. Данные об использовании НПВП собраны из регистрационных записей и из онлайн-записей рецептов терапевта, включали тип и дозу НПВП, которые принимал каждый пациент перед госпитализацией. Среди НПВП, включенных в анализ, – препараты для системного приема: производные пропионовой кислоты (ибупрофен и напроксен

Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера по выживаемости при применении НПВП и без НПВП среди госпитализированных пациентов с COVID-19 (заштрихованные области указывают ДИ 95%; адаптировано [10]).



сен), производное уксусной кислоты (диклофенак) и селективный ингибитор ЦОГ-2 (целекоксиб). Внутрибольничная летальность составила 25,9% для пользователей НПВП и 29,5% для пациентов, не принимавших НПВП ( $p=0,578$ ). Скорректированный относительный риск (ОР) смертности для случаев применения НПВП составил 0,89 (доверительный интервал – ДИ 0,52–1,53,  $p=0,67$ ) и ОР периода госпитализации до выписки – 0,89 (ДИ 0,59–1,35,  $p=0,58$ ), что предполагает наличие протективного эффекта НПВП. График выживаемости Каплана–Мейера показал умеренный защитный эффект от приема НПВП для госпитализированных пациентов с COVID-19, не связанный с худшими результатами лечения (рис. 1).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о безопасности хронического применения НПВП до развития заболевания COVID-19.

В другом ретроспективном многоцентровом когортном исследовании в США у госпитализированных пациентов ( $n=1305$ ) с подтвержденной инфекцией COVID-19 проводилось изучение факторов, влияющих на смертность [11]. Среди клиничко-демографических факторов включены факторы применения лекарственных препаратов, в том числе НПВП. Средний возраст пациентов составил 61 год; средний индекс коморбидности Чарльсона равен 2, а 72,6% пациентов имели одно и более сопутствующее заболевание, при этом наиболее распространенные – артериальная гипертензия (56,2%) и сахарный диабет (30,1%). 35,7% в когорте получали НПВП. Первичный исход – смертность; вторичные исходы включали продолжительность госпитализации, время до смерти и развитие острого повреждения почек (повышение сывороточного креатинина  $>0,3$  мг/дл по критерию KDIGO) в течение первых 48 ч. В подгруппе пациентов, получавших НПВП до госпитализации, обнаружены более низкий ОР смерти (ОР 0,55, ДИ 0,39–0,78,  $p=0,001$ ), а также снижение риска развития острого повреждения почек (ОР 0,84, ДИ 0,51–1,39,  $p=0,492$ ). Сделан вывод, что применение НПВП до госпитализации не связано с повышенной смертностью или почечной недостаточностью; большую значимость в повышении смертности госпитализированных пациентов с COVID-19 имели пожилой возраст ( $<60$  лет) и сопутствующие заболевания.

В когортном исследовании с использованием общенациональной базы данных здравоохранения Южной Кореи,

включившем 1824 госпитализированных пациентов с COVID-19, провели изучение влияния НПВП на исходы лечения заболевания [12]. Критерии включения пациентов – применение НПВП за 7 дней до госпитализации либо отсутствие НПВП. Первичный комбинированный исход – смертность, госпитализация в отделение интенсивной терапии, использование искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и сепсис; вторичными исходами учитывали сердечно-сосудистые осложнения и острую почечную недостаточность. Частота наступления комбинированного исхода составила 6,2% в группе с НПВП и 3,5% в группе без НПВП. По сравнению с отсутствием НПВП прием НПВП связан с повышением скорректированного ОР комбинированного исхода (отношение шансов – ОШ 1,70, ДИ 0,96–3,00); но после применения псевдорандомизации (propensity score matching) риск получил статистическую значимость (ОШ 1,54, ДИ 1,13–2,11), но незначительно связан с сердечно-сосудистыми осложнениями (ОР 1,54, ДИ 0,96–2,48) или острой почечной недостаточностью (ОР 1,45, ДИ 0,49–4,14). Вместе с тем в представленных результатах нет детализации по частоте смертности и других исходов между группами, что не позволяет сделать заключение о повышении смертности на фоне применения НПВП у заболевших COVID-19. Авторы сделали вывод о необходимости осторожного использования НПВП среди пациентов с COVID-19 до получения доказательных исследований.

Позднее опубликованы результаты еще одного крупного общенационального ретроспективного когортного исследования, проведенного с использованием административных регистров Дании [13]. В отличие от предыдущих исследований, в данное включали всех пациентов с подтвержденным COVID-19, как амбулаторных, так и стационарных. Группу пользователей НПВП определяли на основании рецептов на препараты за 30 дней до заболевания (2,7%), группу сравнения составили пациенты, не применявшие НПВП. Основной исход – смертность; вторичные исходы включали госпитализацию, прием в отделение интенсивной терапии, ИВЛ. В сопоставленных анализах применение НПВП не связано с ухудшением риска ни по одному из исходов. Так, смертность в группе принимавших и не принимавших НПВП составила 6,3 и 6,1%, а частота госпитализации – 24,5 и 21,2% соответственно. Скорректированный ОР смертности составил 1,02 (ДИ 0,57–1,82,  $p=0,95$ ), риск госпитализации – 1,16 (ДИ 0,54–2,02,  $p=0,31$ ), риск поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии – 1,04 (ДИ 0,54–2,02,  $p=0,90$ ), риск ИВЛ – 1,14 (ДИ 0,56–2,30,  $p=0,72$ ). Таким образом, в более широкой когорте пациентов с COVID-19, чем госпитализированные больные, показано отсутствие негативного влияния на смертность и тяжесть течения коронавирусной инфекции.

Еще в одном ретроспективном когортном исследовании в США проводилось изучение факторов, влияющих на госпитализацию пациентов с заболеванием COVID-19 [14]. В административной базе Национальной системы здравоохранения по делам ветеранов выявлены 585 пациентов с подтвержденным тестом COVID-19; средний возраст составил 65,7 года, 50,8% госпитализированы в стационар и около 1/2 помещены в отделение интенсивной терапии. Среди большого количества демографических, клинических и лабораторных данных проанализирован фактор длительного применения НПВП за 14 дней до заболевания COVID-19. Показано отсутствие связи между применением НПВП и госпитализацией: частота применения НПВП в группе госпитализированных и негоспитализированных составила 30,3 и 35,8% соответственно (ОР 1,09, ДИ 0,71–1,67), а для госпитализации в отделение интенсивной терапии – 26,2 и 34,8% соответственно (ОР 0,98, ДИ 0,57–1,67). Наиболее значимые факторы риска госпитализации с COVID-19 – лабораторные показатели и показатели жизненно важных функций, чем предшествующий прием лекарств, в частности НПВП.

Далее описаны исследования, в которых отдельно изучался ибупрофен. Так, в двух небольших когортных исследованиях проводилось изучение влияния ибупрофена на тяжесть и исходы COVID-19.

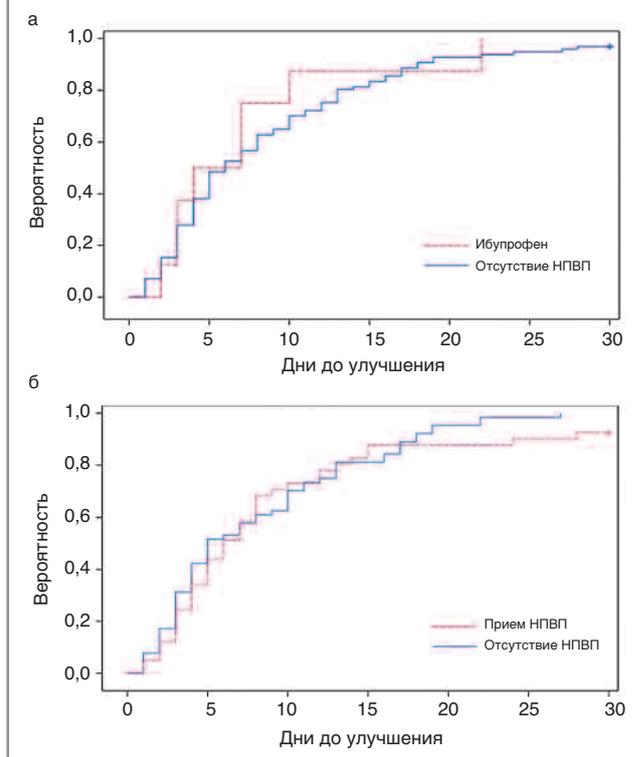
В ретроспективном когортном исследовании у 406 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в Израиле проводился сравнительный анализ применения ибупрофена с парацетамолом с клиническими исходами заболевания [15]. Оценивали эффекты применения ибупрофена и парацетамола в связи с развитием симптомов COVID-19. Информацию собирали с помощью телефонного опроса в течение 30 дней после выявления инфекции; учитывали госпитализацию, необходимость любой респираторной поддержки (неинвазивной или ИВЛ); в случае смерти информация получена из медицинских карт. Основными исходами стали смертность и необходимость респираторной поддержки. Из всей когорты – 47% на амбулаторном лечении, 45% госпитализированы, 8,4% находились в учреждениях сестринского ухода. Применялись следующие жаропонижающие препараты: парацетамол в 32% случаях, ибупрофен использовали в 22%, а в 3,7% – метамизол. В группе ибупрофена смертность и респираторная поддержка составили 3,4 и 10,3%, в группе без ибупрофена – 2,8 и 11% (различия между группами недостоверны), а в группе парацетамола – 3,5 и 12,9% ( $p=0,06$ ) соответственно. Не наблюдалось повышенного риска смертности или необходимости респираторной поддержки у пациентов, получавших ибупрофен. Фактически потребность в респираторной поддержке выше в группе парацетамола.

Проспективное когортное исследование сходного дизайна провели в Саудовской Аравии у 503 пациентов с диагностированным заболеванием COVID-19 [16]. Оценивали острые эффекты применения ибупрофена ( $n=40$ , 7,9%) или Аспирин/НПВП в связи с развитием симптомов COVID-19 ( $n=17$ , 3,4%), а также эффекты хронического применения НПВП до развития инфекции ( $n=96$ , 19%); контрольной группой стали пациенты, не применявшие никаких НПВП. Смертность в группе ибупрофена составила 2,5%, в группе Аспирин/НПВП – 5,9%, в группе с хроническим применением НПВП – 6,3%, в контроле – 3,1%. Острое применение ибупрофена во время инфекции не связано с более высоким риском смерти и риском госпитализации по сравнению с теми, кто не принимал НПВП (ОР 0,632, ДИ 0,073–5,441 и ОР 1,271, ДИ 0,548–2,953). При хроническом использовании НПВП также не выявили более высокого риска смерти по сравнению с контрольной группой (ОР 0,492, ДИ 0,178–1,362,  $p=0,17$ ). Проводили сравнение сроков наступления улучшения в группах применения ибупрофена и НПВП. Так, время до клинического улучшения в группе применения ибупрофена существенно не отличалось от сроков в контрольной группе (медиана 5,5 дня против 6 дней; ОР 0,998, ДИ 0,474–2,101,  $p=0,99$ ), так же, как и в группе с хроническим применением НПВП, – медиана 6 дней против 5 дней; ОР 1,0, ДИ 0,646–1,549,  $p=0,99$  (рис. 2).

Таким образом, не обнаружили связи между ибупрофеном или другими НПВП и худшими исходами от COVID-19. Как острое, так и хроническое воздействие НПВП не выявили какой-либо значимой связи со смертностью, связанной с COVID-19, и не обнаружили значительной разницы во времени до клинического улучшения или продолжительности пребывания в больнице по сравнению с теми, кто не принимал НПВП.

В дополнение к перечисленным исследованиям заслуживают внимания два последовательных анализа V. Castro и соавт. по оценке роли фармакотерапии на тяжесть COVID-19 [17, 18]. Анализы выполняли с помощью компьютерного моделирования когорты из электронной административной базы по выписанным лекарственным препаратам до заболевания COVID-19 (Массачусетс, США). В 1-м анализе (апрель 2020 г.) из 2271 пациента с положительным тестом на COVID-19 31,1% госпитализированы и 9,4% помещены

Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера по вероятности клинического улучшения в период заболевания COVID-19: а – для случаев применения ибупрофена в ходе заболевания COVID-19; б – для случаев хронического применения НПВП за 7 дней до заболевания COVID-19 (адаптировано [16]).



на ИВЛ. Основываясь на сравнении ранжированных частот электронных назначений, среди пациентов, не требовавших госпитализации, наиболее часто назначали ибупрофен, валацикловир и напроксен. Показали снижение скорректированного ОР госпитализаций для ибупрофена (ОР 0,649, ДИ 0,415–0,992) и напроксена (ОР 0,388, ДИ 0,144–0,930), для риска ИВЛ (ОР 0,421, ДИ 0,139–1,046 и ОР 0,362, ДИ 0,019–2,269) соответственно. Во 2-м анализе (август 2020 г.) из 7360 пациентов с положительным тестом 50,2% госпитализированы и 11,3% помещены на ИВЛ. Среди лекарств, выписываемых электронным способом, наибольший ранг у пациентов, не требовавших госпитализации и получивших скорректированный ОР<1, – у ибупрофена (ОР 0,73, ДИ 0,64–0,84,  $p<0,00001$ ), а также меньший ранг – у напроксена (ОР 0,66, ДИ 0,50–0,87). Применение ибупрофена связано со значимым снижением риска помещения в отделение интенсивной терапии (ОР 0,70, ДИ 0,56–0,86) и смертности (ОР 0,73, ДИ 0,56–0,96). Несмотря на то что данный методологический подход к анализу существенно уступает клиническим исследованиям, так как в первую очередь не учитывает клинические аспекты пациентов, тем не менее позволяет провести поиск наиболее проблемных лекарственных препаратов. Как показали результаты, ибупрофен и напроксен к таким проблемным препаратам не относятся.

## Заключение

Применение ибупрофена для купирования симптомов лихорадки на фоне заболевания COVID-19 подвергалось опасениям в связи с гипотезой активации АПФ-2, участвующего в инфицировании. Вместе с тем среди всех НПВП ибупрофен широко используется в клинической практике и продается без рецепта в странах Европы наряду с парацетамолом.

Актуальность повышения (up-regulation) АПФ-2 при возникновении или тяжести COVID-19 оспаривается. Эффекты любой активации АПФ-2 после заражения COVID-19 точно не известны. С учетом протективной функциональной роли

# НУРОФЕН® ЭКСПРЕСС И НУРОФЕН® ЭКСПРЕСС ФОРТЕ

ТАКИЕ БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ИБУПРОФЕНА, КАК КАПСУЛЫ С ЖИДКИМ НАПОЛНЕНИЕМ, СПОСОБСТВУЮТ БОЛЕЕ БЫСТРОМУ НАСТУПЛЕНИЮ ОБЛЕГЧЕНИЯ БОЛИ, ЧЕМ ОБЫЧНЫЕ ТАБЛЕТКИ<sup>1</sup> ИБУПРОФЕНА<sup>2</sup>

## ИБУПРОФЕН 200 МГ



ЖИДКОЕ ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО ИМЕЕТ БОЛЕЕ ВЫСОКУЮ АБСОРБЦИЮ, ЧЕМ ОБЫЧНЫЕ ТАБЛЕТКИ<sup>1,3</sup>



МАКСИМАЛЬНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ИБУПРОФЕНА ДОСТИГАЕТСЯ БЫСТРЕЕ<sup>4</sup>, ЧЕМ ПОСЛЕ ПРИЕМА ОБЫЧНЫХ ТАБЛЕТОК<sup>1</sup>

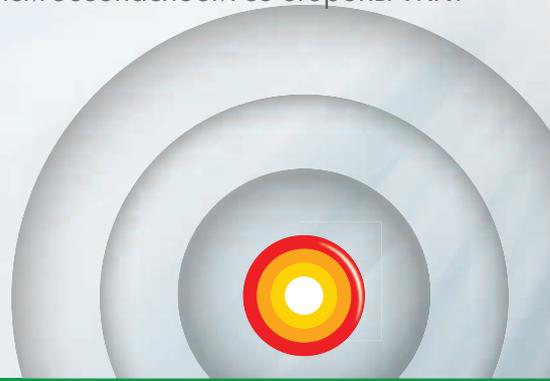
## ИБУПРОФЕН 400 МГ



## НУРОФЕН® ЭКСПРЕСС ФОРТЕ – СИЛА ДВОЙНОЙ ДОЗЫ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА

Ибупрофен в дозе 400 мг (дозировка Нурофен® Экспресс Форте) рекомендуется Минздравом России в качестве препарата первого выбора при лечении головной боли напряжения (ГБН)<sup>5</sup>

Нурофен® Экспресс Форте обладает благоприятным профилем безопасности со стороны ЖКТ<sup>6</sup> и ССС<sup>7</sup>



1. Обычные таблетки – Нурофен® и Нурофен® Форте в форме таблеток, покрытых оболочкой (200 мг и 400 мг), РУ № П N013012/01, № П N016033/01.

2. Мур Р. (Moore R.), Дерри С. (Derry S.), Штрауб С. (Straube S.) и др. et al. Быстрее, выше, сильнее? Данные об эффективности различных форм ибупрофена при острой боли. (Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain). Боль (Pain). 2014; 155(1): 14–21.

3. Лайза Майлз (Lisa Miles), Джессика Холл (Jessica Hall), Бартош Дженнер (Barthosz Jenner), Ричард Аддис (Richard Addis), Саймон Хачингс (Simon Hutchings). Прогнозирование быстрого анальгетического действия солей ибупрофена по сравнению с кислотой ибупрофена: Plag, Plow, Tmed и новый параметр TcmaxRef // Современные медицинские исследования и концепции (Current Medical Research and Opinion). 2017; F1-0204.R1/1466697:1-8.

4. После приема эквивалентной дозы препарата Нурофен®, таблетки, покрытые оболочкой 200 мг. Инструкция по применению Нурофен® Экспресс, капсулы 200 мг, РУ П N014560/01.

5. Головная боль напряжения (ГБН) у взрослых // Клинические рекомендации Минздрава России, 2016 г. (пересмотр каждые 3 года). <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=139#/text>

6. Castellsague J, et al. Безопасность лекарственных средств (Drug Safety). 2012; 35(12): 1127–1146.

7. Р.А. Мур (R.A. Moore), С. Дерри (S. Derry), П.Дж. Виффен (P.J. Wiffen), С. Штрауб (S. Straube), Д.Дж. Олдингтон (D.J. Aldington). Обзор: Сравнение эффективности ибупрофена и парацетамола (ацетаминофена) в пероральных формах при острых и хронических болевых синдромах (Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions). 2014 Авторы: Европейский журнал боли, опубликованный ООО «Джон Вили и сыновья» от имени Европейской федерации боли – EFCC (The Authors. European Journal of Pain published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Pain Federation – EFCC).

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

**Нурофен® Экспресс капсулы, Нурофен® Экспресс Форте капсулы. МНН:** ибупрофен. **Показания к применению:** головная боль, мигрень, зубная боль, болезненная менструация, невралгия, боль в спине, мышечные и ревматические боли; лихорадочные состояния при гриппе и простудных заболеваниях. **Основные противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата; сочетание бронхиальной астмы, полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости НПВП (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ или язвенное кровотечение в активной фазе или в анамнезе; тяжелая сердечная, печеночная или почечная недостаточность; подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; цереброваскулярное или иное кровотечение; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; беременность (III триместр); детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы:** Нурофен® Экспресс – внутрь по 200 мг. Нурофен® Экспресс Форте – по 400 мг. Интервал между приемами препарата должен составлять для Нурофен® Экспресс не менее 6–8 часов, для Нурофен® Экспресс Форте – не менее 4 часов. Максимальная суточная доза составляет 1200 мг. Максимальная суточная доза для детей 12–17 лет для Нурофен® Экспресс составляет 1000 мг, для Нурофен® Экспресс Форте – 800 мг. **Возможно развитие нежелательных явлений:** повышение артериального давления, периферические отеки, повышение риска тромботических осложнений, изменение лабораторных показателей и другие. **Меры предосторожности:** принимать максимально возможным коротким курсом и в минимальной эффективной дозе; избегать одновременного применения с другими НПВП; учитывать лекарственные взаимодействия. Во время длительного лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени и почек. При наличии почечной недостаточности, артериальной гипертензии и других ССЗ необходимо оценить соотношение пользы-риска. Подробную информацию смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. РУ П N014560/01; ЛСР-005587/10. ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр», 115114, Москва, Шолоховая наб., д. 4, этаж 3. Дата выпуска рекламы: декабрь 2020. Предоставляя данную информацию, ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр» не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам.

# ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

АПФ-2, возможно, повышенная регуляция АПФ-2 имеет положительные эффекты и может смягчать симптомы COVID-19, что показали на примере ингибиторов РААС.

ВОЗ сначала рекомендовала не использовать ибупрофен, но затем заявила, что «не рекомендует отказаться от использования ибупрофена и... нет каких-либо доказанных научных доказательств связи безрецептурного использования ибупрофена с обострением COVID-19» [19]. Аналогичным образом Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения в Великобритании отменило свою первоначальную рекомендацию избегать приема НПВП, сделав вывод: «В настоящее время нет доказательств того, что острое применение НПВП вызывает повышенный риск развития COVID-19 или развития более тяжелого заболевания COVID-19» [20]. Также Итальянское общество фармакологии опубликовало заявление о применении НПВП, указав, что «нет четких доказательств, подтверждающих ухудшение клинического состояния у пациентов с COVID-19, принимающих НПВП», и возможность применения НПВП для купирования симптомов лихорадки, миалгии, головной боли при COVID-19 [21]. Данное заключение поддержало Немецкое общество экспериментальной и клинической фармакологии и токсикологии [22]. Европейское агентство по лекарственным средствам рекомендовало продолжать использование НПВП (например, ибупрофена) в соответствии с национальными рекомендациями по лечению и утвержденной информацией о продукте, а также предложило проведение эпидемиологических исследований по изучению вопроса безопасности применения НПВП при заболевании COVID-19 [23].

В последующем в ряде наблюдательных исследований не выявили связи хронического (длительного) применения НПВП с развитием COVID-19. Отмечали, что хронический прием НПВП может даже защитить как от возникновения, так и от тяжести COVID-19. При остром применении ибупрофена или других НПВП для симптоматического лечения COVID-19 гипотеза о повышенном риске заражения не работает, так как эти пациенты уже инфицированы. Жаропонижающий эффект НПВП, увеличивающий риск или тяжесть инфекции, в равной степени применим ко всем жаропонижающим средствам, включая парацетамол. Ни в одном из отчетов об использовании ибупрофена при COVID-19 не проводили анализ для парацетамола до или на ранних стадиях инфекции, хотя такое применение широко распространено.

## Заключение

В настоящее время нет научных данных, подтверждающих повышенный риск заражения SARS-CoV-2 или тяжести COVID-19 при приеме ибупрофена.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

- Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020; 368: m1086. DOI: 10.1136/bmj.m1086
- Zhang H, Penninger JM, Li Y et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46 (4): 586–90. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9
- Smart L, Fawkes N, Goggin P et al. A narrative review of the potential pharmacological influence and safety of ibuprofen on coronavirus disease 19 (COVID-19), ACE2, and the immune system: a dichotomy of expectation and reality. *Inflammopharmacology* 2020; 28 (5): 1141–52. DOI: 10.1007/s10787-020-00745-z
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181 (2): 271–80. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020; 181 (2): 281–92. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058
- Levy BD, Clish CB, Schmidt B et al. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* 2001; 2 (7): 612–9. DOI: 10.1038/89759
- Qiao W, Wang C, Chen B et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology* 2015; 131 (2): 97–106. DOI: 10.1159/000375362
- Bancos S, Bernard MP, Topham DJ, Phipps RP. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. *Cell Immunol* 2009; 258 (1): 18–28. DOI: 10.1016/j.cellimm.2009.03.007
- Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM et al. Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis* 1990; 162 (6): 1277–82. DOI: 10.1093/infdis/162.6.1277
- Bruce E, Barlow-Pay F, Short R et al. Prior routine use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and important outcomes in hospitalised patients with COVID-19. *J Clin Med* 2020; 9 (8): 2586. DOI: 10.3390/jcm9082586
- Imam Z, Odish F, Gill I et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med* 2020; 288 (4): 469–76. DOI: 10.1111/joim.13119
- Jeong HE, Lee H, Shin HJ et al. Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalized with COVID-19 in South Korea: A nationwide study. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1056. DOI: 10.1093/cid/ciaa1056
- Lund LC, Kristensen KB, Reilev M et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med* 2020; 17 (9): e1003308. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003308
- Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP et al. Covid-19 testing, hospital admission, and intensive care among 2,026,227 United States veterans aged 54–75 years. *medRxiv* 2020; 2020.04.09.20059964. DOI: 10.1101/2020.04.09.20059964
- Rinott E, Kozer E, Shapira Y et al. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26 (9): 1259.e5–7. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.003
- Abu Esba LC, Alqahtani RA, Thomas A et al. Ibuprofen and NSAID use in COVID-19 infected patients is not associated with worse outcomes: a prospective cohort study. *Infect Dis Ther* 2020; 1–16. DOI: 10.1007/s40121-020-00363-w
- Castro VM, Ross RA, McBride SM, Perlis RH. Identifying common pharmacotherapies associated with reduced COVID-19 morbidity using electronic health records. *medRxiv preprint April 2020*. DOI: 10.1101/2020.04.11.20061994
- Castro VM, Ross RA, McBride SM, Perlis RH. Identifying common pharmacotherapies associated with reduced COVID-19 morbidity using electronic health records. *medRxiv* 2020; 2020.04.11.20061994. DOI: 10.1101/2020.04.11.20061994
- Updated: WHO Now Doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen For COVID-19 Symptoms. <https://www.sciencealert.com/whorecommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>
- Torjesen I. Covid-19: ibuprofen can be used for symptoms, says UK agency, but reasons for change in advice are unclear. *BMJ* 2020; 369: m1555. DOI: 10.1136/bmj.m1555
- Capuano A, Scaglione F, Berrino L et al. Official statement of the section of Clinical Pharmacology of Italian Society of Pharmacology on Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the increased risk of complications during infections with commentary. *Pharmacadvances* 2020; 2 (1): 6–10. <http://www.pharmacadvances.com/official-statement-of-the-section-of-clinical-pharmacology-of-italian-society-of-pharmacology-on-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-and-the-increased-risk-of-complications-during-infection-2/>
- Zolk O, Hafner S, Schmidt CQ et al. COVID-19 pandemic and therapy with ibuprofen or renin-angiotensin system blockers: no need for interruptions or changes in ongoing chronic treatments. *Nahrungsmittelforschung Arch Pharmacol* 2020; 393 (7): 1131–5. DOI: 10.1007/s00210-020-01890-6
- EMA gives advice on the use of non-steroidal antiinflammatories for COVID-19. *EMA/136850/2020*. 18 March 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19_en.pdf)

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клин. фармаколог, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

Marina V. Leonova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Про- и синбиотики в лечении заболеваний кишечника: на какие эффекты мы можем рассчитывать?

О.В. Гаус<sup>✉</sup>, М.А. Ливзан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия  
✉gaus\_olga@bk.ru

## Аннотация

Связь между кишечной микробиотой и состоянием здоровья человека является общепризнанной. Появление молекулярных и генетических методов диагностики позволило сделать поистине революционные открытия в области понимания роли микробиома пищеварительного тракта. Во многих исследованиях доказана ассоциация измененного под воздействием факторов окружающей среды состава микробиоты с развитием целого ряда заболеваний пищеварительного тракта, таких как воспалительные заболевания кишечника, функциональные гастроинтестинальные расстройства, некоторые виды рака. Одновременно с этим пищевая и фармацевтическая промышленность представила огромный выбор продуктов питания, биологически активных добавок и лекарственных средств, содержащих пребиотические и пробиотические компоненты. Несмотря на растущее число исследований по эффективности средств, влияющих на микробиоту, их применение в реальной клинической практике должно осуществляться строго в соответствии с показаниями, в рекомендованных дозах.

**Ключевые слова:** микробиота, пробиотики, пребиотики, синбиотики, метабиотики, функциональные гастроинтестинальные расстройства, воспалительные заболевания кишечника.

**Для цитирования:** Гаус О.В., Ливзан М.А. Про- и синбиотики в лечении заболеваний кишечника: на какие эффекты мы можем рассчитывать? Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 37–43. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200309

Review

## Pro- and synbiotics in the treatment of intestinal diseases: what effects can we expect?

Olga V. Gaus<sup>✉</sup>, Maria A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia  
✉gaus\_olga@bk.ru

## Abstract

The relationship between intestinal microbiota and human health is widely recognized. The advent of molecular and genetic diagnostic methods has made it possible to make truly revolutionary discoveries in the field of understanding the role of the digestive tract microbiome. Many studies have proved the association of the composition of microbiota with the development of a number of diseases of the digestive tract, such as inflammatory bowel diseases, functional gastrointestinal disorders and some types of cancer. The food and pharmaceutical industry has presented a huge selection of food products, dietary supplements and medicines containing prebiotic and probiotic components. The use of agents that affect microbiota in the treatment of intestinal diseases in real clinical practice should be carried out strictly in accordance with the indications, in recommended doses.

**Key words:** microbiota, probiotics, prebiotics, synbiotics, metabiotics, functional gastrointestinal disorders, inflammatory bowel diseases.

**For citation:** Gaus O.V., Livzan M.A. Pro- and synbiotics in the treatment of intestinal diseases: what effects can we expect? Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 37–43. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200309

В начале 1900-х годов русский ученый Илья Мечников высказал предположение, что долголетие сельских жителей Болгарии может быть связано с повышенным употреблением ими кисломолочных продуктов, содержащих полезные бактерии, которые он назвал *Lactobacillus bulgaricus*. С тех пор интерес к бактериям кишечника, способным продлевать жизнь, увеличился в геометрической прогрессии. В настоящее время связь между кишечной микробиотой и состоянием здоровья человека является общепризнанной. В ряде исследований показана ассоциация между бактериями кишечника и развитием патологии пищеварительного тракта, метаболических, аллергических, нервно-психических заболеваний, хотя у многих из них нет убедительных доказательств. Интересно, что на фоне стремительно появляющейся информации о роли бактерий кишечника в поддержании здоровья человека по-прежнему остается много нерешенных вопросов.

В XXI в. понимание роли микробиома пищеварительного тракта претерпело революционные изменения благодаря огромным достижениям в области разработки молекулярных и генетических методов диагностики, в частности методики секвенирования РНК. Основываясь на этих знаниях, стало известно, что пищеварительный тракт человека населяют около  $10^{15}$  микроорганизмов – бактерий, вирусов, грибов, археев – общей массой до 1,5–2 кг [1]. Микробиота кишечника удивительно разнообразна, на сегодняшний день выделено более 35 тыс. видов бактерий, из которых 90% не культивируется в лабораторных условиях. Крупно-

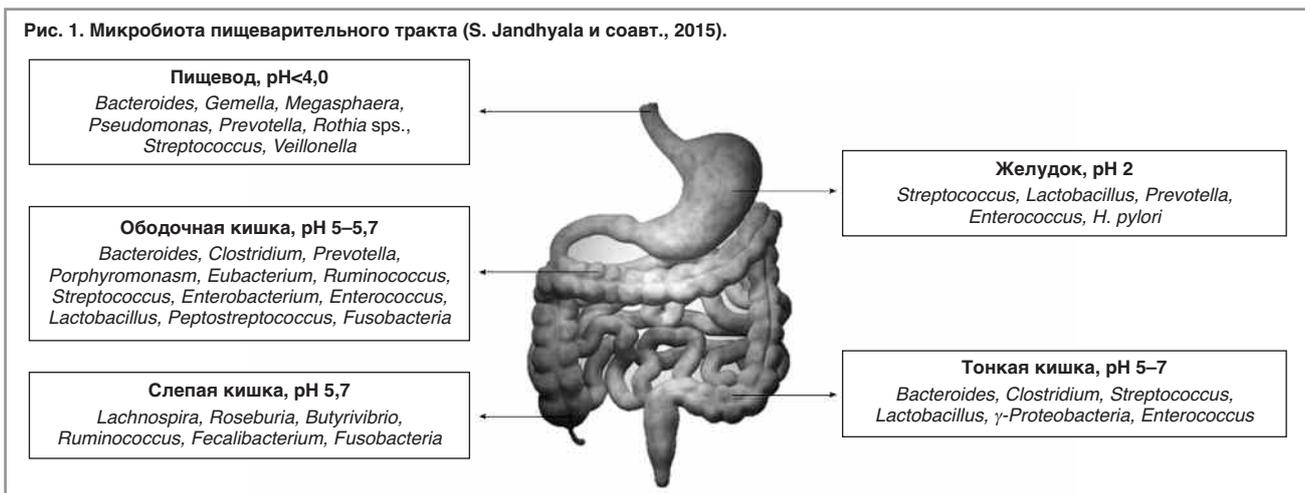
масштабные исследования Human Microbiome Project и METagenomics of the Human Intestinal Tract продемонстрировали, что совокупный кишечный микробиом представлен более чем 10 млн генов, и это превышает количество генов самого организма хозяина. Важно отметить, что каждый человек имеет свой собственный уникальный микробиом, подобно отпечатку пальцев [2].

Плотность и состав микробиоты изменяются по ходу пищеварительного тракта (рис. 1). Наименьшее количество бактерий ( $10^3$ – $10^4$ ) обнаруживается в желудке и тонкой кишке, где pH относительно низкая, а время транзита содержимого короткое. Наибольшее количество и самое богатое видовое разнообразие бактерий ( $10^{10}$ – $10^{11}$ ) находится в толстой кишке, в которой pH щелочная, а время транзита кишечного содержимого удлинено. Большинство кишечных бактерий, идентифицированных методом секвенирования генов 16S рРНК, относится к 5 типам – *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*. Метагеномный подход позволил выйти за пределы бактерий и получить информацию об эукариотических микроорганизмах, главным образом грибах и вирусах. Несмотря на то, что грибы, археи и вирусы составляют <0,1% кишечного микробиома, они также оказывают влияние на организм хозяина, однако информация о механизмах этого взаимодействия в настоящее время ограничена [1, 2].

Биологические эффекты кишечной микробиоты на здоровье человека многочисленны. К ним относятся:

- Поддержание колонизационной резистентности.

Рис. 1. Микробиота пищеварительного тракта (S. Jandhyala и соавт., 2015).



Для поддержания гомеостаза кишечная микробиота ставит иммунную систему кишечника в довольно сложную ситуацию. С одной стороны, она должна быть толерантной к полезным комменсалам, с другой – препятствовать чрезмерному росту резидентных патогенов. Одним из самых простых механизмов антимикробной защиты является наличие двухуровневого слоя слизи, который предотвращает контакт просветных бактерий с эпителием [3]. Важную роль в поддержании колонизационной резистентности играют также антимикробные белки. Показано, что кишечная микробиота индуцирует синтез кателицидинов, лектинов С-типа и дефензинов клетками Панета хозяина через механизмы, опосредованные рецепторами распознавания образов (PRR). Семейство PRR включает Toll-подобные рецепторы (TLR), рецепторы лектина С-типа (CLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR), которые активируются различными микробными компонентами, такими как пептидогликан, липополисахарид, липид А, жгутики, бактериальная РНК, β-глюканы клеточной стенки грибов [4].

Еще одним важным механизмом обеспечения антимикробной защиты является секреция иммуноглобулинов. Показано, что микробиота кишечника посредством активации дендритных клеток стимулирует экспрессию секреторного иммуноглобулина А плазматическими клетками слизистой оболочки [5]. Кроме того, *Lactobacillus* spp. способны продуцировать молочную кислоту, которая усиливает активность лизоцима, необходимого для разрушения наружной мембраны клеточной стенки патогенных бактерий [6].

- **Синтез витаминов и активных метаболитов.**

Бактерии кишечника в процессе своей жизнедеятельности синтезируют метаболиты, которые участвуют в поддержании гомеостаза макроорганизма. Прежде всего к таким метаболитам относятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – ацетат, пропионат и бутират, которые являются источником энергии для колонцитов, участвуют в регенерации эпителия и регулируют проницаемость эпителиального кишечного барьера. КЦЖК способствуют поддержанию анаэробного состояния в просвете кишечника, необходимого для поддержания жизнедеятельности здоровой микробиоты. Кроме того, КЦЖК выполняют роль сигнальных молекул для иммунокомпетентных клеток [7].

Незаменимые для человека триптофан, витамин К<sub>2</sub>, витамин В<sub>12</sub>, рибофлавин (В<sub>2</sub>), пиридоксин (В<sub>6</sub>), биотин (В<sub>7</sub>), фолиевая кислота (В<sub>9</sub>), никотиновая кислота (РР) и тиамин (В<sub>1</sub>) также могут продуцироваться бактериями кишечника. Более того, представители кишечной микробиоты синтезируют различные нейромедиаторы, такие как дофамин, норадреналин, серотонин, γ-аминомасляную кислоту, обеспечивающие функционирование нервной системы и пищеварительного тракта [2, 7].

- **Регуляция иммунного ответа.**

Микробиота кишечника обеспечивает организму хозяина иммунологическую защиту посредством регуляции иммунных реакций. Установлено, что *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* играют жизненно важную роль в формировании врожденного иммунитета, повышая цитотоксичность естественных клеток-киллеров и фагоцитоз макрофагов, и опосредуют адаптивный иммунитет, взаимодействуя с Т-хелперами, дендритными и плазматическими клетками [8].

- **Метаболизм ксенобиотиков и лекарственных препаратов.**

Способность кишечной микробиоты метаболизировать ксенобиотики и лекарственные препараты впервые была обнаружена около 50 лет назад [9]. Недавние исследования показали, что бактериальный метаболит р-крезол может снижать метаболизм парацетамола в печени вследствие конкурентного ингибирования фермента сульфотрансферазы в гепатоцитах [10]. Кроме того, установлено, что бактерии *Eggerthella lenta* из типа *Actinobacteria* участвуют в инактивации сердечного гликозида дигоксина [11]. Еще одним примером метаболизма лекарственных средств, индуцированного кишечной микробиотой, является деконъюгация бактериальной β-глюкононидазой препарата иринокана, что лежит в основе появления побочных эффектов терапии, таких как тошнота, рвота, диарея и анорексия [12]. Роль кишечной микробиоты в метаболизме лекарственных препаратов и ксенобиотиков может быть использована в терапии разных заболеваний в будущем.

- **Метаболизм желчных кислот.**

Показано, что *Bacteroides intestinalis*, *Bacteroides fragilis* и *Esherichia coli* деконъюгируют и обезвоживают первичные желчные кислоты, превращая их во вторичные желчные кислоты. Вторичные желчные кислоты, в свою очередь, могут ингибировать прорастание спор *Clostridium difficile* и, следовательно, подавлять ее вегетативный рост [1].

Состав микробиоты пищеварительного тракта человека определяется генетикой и факторами окружающей среды. При этом генетика объясняет только 5–10% бактериальной изменчивости, что подчеркивает важность внешних факторов, среди которых особое значение имеют метод родоразрешения, диета, прием лекарственных препаратов, перенесенные инфекционные заболевания пищеварительного тракта и оперативные вмешательства на органах брюшной полости в анамнезе [1, 2].

Несмотря на то, что бактерии в кишечнике плода обнаруживаются уже в I триместре беременности, основной этап колонизации пищеварительного тракта начинается сразу после родов, решающую роль при этом играет метод родоразрешения. При естественном родоразрешении пищеварительный тракт ребенка заселяется преимущественно бактериями родов *Lactobacillus* и *Prevotella* – типичными представителями микробиоты родовых путей матери. При кесаревом сечении в кишечнике доминируют

*Streptococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium*, находящиеся на поверхности кожи матери [13].

После первичной инокуляции кишечная микробиота младенца видоизменяется в зависимости от типа вскармливания и приобретает сходство с микробиотой взрослого человека лишь к 3 годам. В кишечнике детей, находящихся на грудном вскармливании, преобладают *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., в то время как у детей на искусственном вскармливании – *Enterobacter* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Streptococcus* spp. [14].

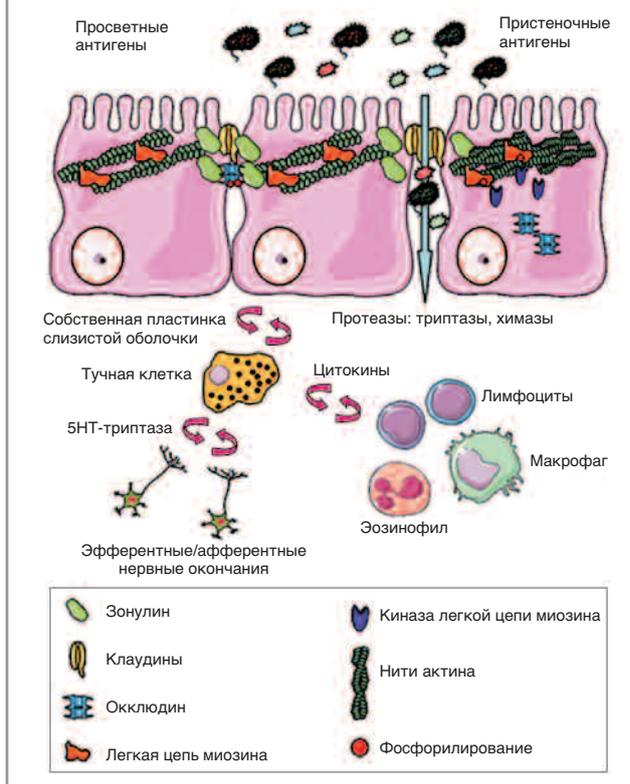
Диета продолжает оставаться одним из главных факторов, определяющих количественный и качественный состав микробиоты кишечника и во взрослом возрасте. Микробиота людей, рацион которых богат пищевыми волокнами, характеризуется более широким видовым разнообразием. Высокое потребление овощей и фруктов сопровождается преобладанием в кишечнике бактерий рода *Firmicutes*, таких как *Ruminococcus bromii*, *Roseburia* и *Eubacterium rectale* [2]. J. Zimmer и соавт. показали, что микробиота вегетарианцев существенно отличается от таковой у лиц, употребляющих продукты животного происхождения [15]. Недавно было показано, что даже 4-дневное соблюдение диеты, основанной на продуктах животного происхождения, приводит к снижению численности *Firmicutes* на фоне увеличения количества толерантных к желчи бактерий родов *Bacteroides* (*Alistipes* spp., *Bacteroides* spp.) и *Proteobacteria* (*Bilophila* spp.). Это указывает на то, что даже краткосрочное изменение диеты может существенно изменять микробиоту кишечника [16]. Интересные данные были получены в ходе проекта American Gut, согласно которым на состав кишечной микробиоты влияет не только сам факт употребления растительной пищи, но и ее разнообразие [17]. Так, более богатый микробный пейзаж и большее количество бактерий-продуцентов КЦЖК чаще обнаруживались у лиц, употребляющих более 30 различных видов растительной пищи в неделю, по сравнению с теми, кто ест менее 10 видов. Несколько исследований показало, что существуют значительные географические и сезонные видоизменения в микробиоме кишечника как между странами, так и между отдельными этническими группами в пределах одной страны [18]. Скорее всего, эти различия также могут быть объяснены модификациями рациона питания.

Важным фактором, влияющим на состав микробиоты кишечника, является прием лекарственных препаратов, прежде всего антибиотиков. Наиболее часто у лиц, принимавших антибактериальные препараты, выявляется уменьшение видового разнообразия бактерий, которое даже после кратковременного курса (7 дней) может сохраняться до нескольких лет [19]. Установлено также, что антибиотики могут привести к нарушению межвидовых взаимодействий, в результате чего не срабатывает механизм конкурентного подавления и происходят рост и размножение патогенных бактерий, например, в случае *C. difficile*-ассоциированной инфекции [20].

Во многих исследованиях доказана связь измененного под воздействием факторов окружающей среды состава микробиоты с развитием целого ряда заболеваний пищеварительного тракта, таких как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), функциональные гастроинтестинальные расстройства, онкопатология.

Показано, что пациенты с синдромом раздраженного кишечника (СРК) имеют меньшую численность бутиратпродуцирующих бактерий *Erysipelotrichaceae* и *Ruminococcaceae* на фоне повышенного количества метанпродуцирующих *Methanobacteriales* по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, при СРК увеличивается представительство *Proteobacteria*, *Veillonella* и *Firmicutes* при одновременном сокращении *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*. Поскольку *Bifidobacterium*, *Ruminococcaceae* и *Erysipelotrichaceae* – основные продуценты КЦЖК, содержание последних также значи-

Рис. 2. Роль микробиоты и повышенной кишечной проницаемости при СРК (С. Martinez и соавт., 2012).



тельно снижено у лиц с СРК [21]. В условиях низкого содержания КЦЖК тормозятся процессы окислительного фосфорилирования, в результате чего избыток кислорода приводит к гипероксигенации кишечного эпителия, стимулируя развитие факультативных анаэробов. Сдвиг в составе микробного сообщества от облигатных к факультативным анаэробам приводит к повышению проницаемости эпителиального кишечного барьера с последующей индукцией иммунных реакций и развитием воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке [21, 22]. В воспалительном инфильтрате у пациентов с СРК преобладает популяция тучных клеток, которые являются частью врожденной иммунной системы и способствуют модуляции широкого спектра патофизиологических процессов в пищеварительном тракте. Обнаружено, что активация тучных клеток, расположенных периневрально, непосредственно связана с формированием висцеральной гиперчувствительности и появлением абдоминальной боли при СРК [23]. Кроме того, тучные клетки высвобождают большое количество медиаторов воспаления, в том числе простагландины, лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты, цитокины (фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин – ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, колониестимулирующий фактор гранулоцитов и моноцитов), а также специфические протеазы (триптаза, химаза, карбоксипептидаза А), которые, воздействуя на активированный протеазой рецептор 2 на эпителиальных клетках, приводят к снижению экспрессии белков плотных контактов и дальнейшей дисфункции эпителиального кишечного барьера [21–25]. Как известно, все эти нарушения являются механизмами формирования СРК (рис. 2). В последние годы появляется все больше доказательств того, что нарушение состава кишечной микробиоты вызывает появление не только гастроинтестинальных симптомов СРК, но и сопутствующих психоневрологических расстройств [26].

При ВЗК общее количество микроорганизмов возрастает, но их разнообразие, напротив, уменьшается. Характерной особенностью микробиоты при язвенном колите является сокращение представительства *Firmicutes* и *Bacteroides* на

фоне увеличения *Proteobacteria*. Кроме того, изменяется пропорциональное соотношение внутри филума *Firmicutes* в сторону повышения содержания *Ruminococcus gnavus*, которая выделяет уникальный олигосахарид L-рамнозу, индуцирующий образование основного провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли  $\alpha$  [27]. Внутри филума *Proteobacteria* отмечается увеличение содержания факультативных анаэробов (*Enterobacteraceae*, *E. coli*) и сульфатредуцирующих бактерий (*Desulfovibrio*), а как следствие – избыточная продукция сероводорода, что негативно влияет на пролиферацию, апоптоз и дифференцировку эпителиальных клеток толстой кишки. Снижение видового разнообразия кишечной микробиоты у ряда больных язвенным колитом ассоциировано с резистентностью к терапии кортикостероидами [28].

В условиях растущей распространенности онкологических заболеваний и полученных эпидемиологических данных о связи некоторых видов рака пищеварительного тракта с диетой было высказано предположение о важной роли микробиоты в механизмах канцерогенеза. В настоящее время доказано, что некоторые бактерии могут влиять не только на развитие и прогрессирование опухоли, но и на эффективность химиотерапии. Длительно персистирующее воспаление в слизистой оболочке желудка, вызванное *Helicobacter pylori*, ассоциировано с формированием предраковых изменений и повышением риска развития рака желудка [29]. Отдельные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с пищеводом Барретта повышено количество *E. coli* и *Fusobacterium nucleatum* в пищеводе, тогда как в ряде исследований описан протективный эффект *H. pylori* в отношении пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [21]. При колоректальном раке выявлено повышение популяций *Parvimonas micra* и *Streptococcus fragilis* при дефиците *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*. Некоторые энтеробактерии, такие как *E. coli*, были идентифицированы в качестве кофакторов активации канцерогенного процесса при гепатоцеллюлярной карциноме [30].

Исходя из этих данных, неудивительно, что коррекция состава микробиоты рассматривается в качестве одного из потенциальных методов профилактики и лечения данных заболеваний. Группа средств, влияющих на микробиоту, подразделяется на про-, пре-, син- и метабиотики.

Согласно определению Всемирной гастроэнтерологической организации под пробиотиками понимаются живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах оказывают положительное влияние на организм хозяина [31]. В качестве пребиотиков рассматриваются диетарные вещества, в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов, которые не перевариваются пищеварительными ферментами. Метаболиты, образующиеся в результате бактериальной ферментации пребиотиков, приводят к специфическим изменениям в составе или активности микробиоты пищеварительного тракта, оказывая при этом благоприятное воздействие на состояние здоровья человека. Биологически активные добавки, имеющие в своем составе как пробиотики, так и пребиотики, получили название синбиотиков, а содержащие продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов – метабиотиков.

Интерес к применению средств, влияющих на микробиоту, чрезвычайно высок. На сегодняшний день в международной базе данных PubMed по поисковому запросу «пробиотик» имеется более 28 тыс. исследований, «пребиотик» – около 11 тыс., «метабиотик» – 6500, «синбиотик» – 4500, и количество их неуклонно увеличивается в последние годы.

Несмотря на растущее число исследований, которые демонстрируют эффективность применения средств, влияющих на микробиоту, в терапии разных патологических состояний, использование их в реальной клинической практике регламентируется имеющимися показаниями (см. таблицу). В качестве

пробиотиков наиболее часто применяются бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Bacillus*, некоторые виды *E. coli* и грибы рода *Saccharomyces*. Определенный штамм должен обладать заявленными эффектами при его применении, подтвержденными в результате клинических исследований. Кроме того, к пробиотикам предъявляется целый ряд требований: высокая жизнеспособность и биологическая активность, антагонизм по отношению к условно-патогенной и патогенной флоре, устойчивость к физико-химическим факторам (кислотность, осмотический шок, температура, действие желчных кислот и т.п.), антибиотикоустойчивость, безопасность [31]. На территории Российской Федерации пробиотики могут быть зарегистрированы как биологически активная добавка к пище или как лекарственное средство.

Применение пробиотиков при заболеваниях пищеварительного тракта находится под пристальным вниманием исследователей. Доказано, что пробиотики способны подавлять рост и размножение условно-патогенных и патогенных бактерий в пищеварительном тракте либо путем конкуренции за питательные вещества, либо путем синтеза антибактериальных метаболитов (органические кислоты, бактериоцины, активные формы кислорода, ацетальдегид, перекись водорода) [32]. Некоторые пробиотические штаммы, такие как *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus casei*, продуцируют антиоксиданты (глутатион), ингибируют перикисное окисление липидов и снижают окислительный стресс [8, 21]. Взаимодействие пробиотиков с иммунокомпетентными клетками ведет к активации местного и системного иммунного ответа. Общее воздействие на иммунную систему зависит от конкретного штамма пробиотика. Некоторые из них могут увеличивать синтез ИЛ-12, стимулировать дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов и оказывать иммуностимулирующее (провоспалительное) действие, другие – иммунорегуляторное (противовоспалительное) в результате повышения экспрессии ИЛ-10 и активности Т-супрессоров [8]. Сообщалось, что *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Bifidobacterium lactis* и *Streptococcus thermophilus* способны подавлять пролиферацию мононуклеарных клеток [33]. Также показано, что *Bifidobacterium bifidum* увеличивает продукцию антител на альбумин яичного белка, а *Bifidobacterium breve* запускает гуморальный иммунный ответ после стимуляции иммуноглобулином А [34].

Для *L. acidophilus* описан антиканцерогенный эффект за счет ингибирования бактериальных ферментов (гликозидазы,  $\beta$ -глюкуронидазы, азоредуктазы и нитроредуктазы), которые превращают прокарциногены в активные канцерогены, а также уменьшения производства трансформирующего фактора роста  $\beta$ , который может защитить опухоль от иммунного надзора [35].

Имеются данные об использовании пробиотических штаммов в терапии пациентов с СРК, ВЗК, антибиотикоассоциированной диареей (ААД), в том числе вызванной *C. difficile* [36]. Установлена эффективность *Bifidobacterium lactis* BI-04 в качестве средства для профилактики нарушений состава микробиоты при приеме антибиотиков, а в комбинации с *Lactobacillus* – для лечения ААД, в том числе вызванной инфекцией *C. difficile* [37]. В Кокрановском обзоре 2017 г., включившем 31 исследование, показано, что пробиотики на 60% снижают риск развития *C. difficile* на фоне применения антибиотиков [38]. В то время как в отношении ВЗК не было получено убедительных данных, позволяющих говорить о преимуществах назначения пробиотических штаммов пациентам с язвенным колитом или болезнью Крона [39], эффективность пробиотиков при СРК подтверждена рандомизированными клиническими исследованиями и Кокрановским обзором. Были получены доказательства того, что комбинированные (мультиштаммовые) пробиотики значительно уменьшают выраженность таких симптомов СРК, как абдоминальная боль и вздутие живота, по сравнению с плацебо

Показания к применению пробиотиков в терапии разных заболеваний кишечника													
	Острая инфекционная диарея	ААД	<i>C. difficile</i> -ассоциированная инфекция	Диарея, ассоциированная с химиотерапией	Кишечная колика	Болезнь Крона	Функциональная абдоминальная боль	Функциональный запор	СРК	Некротизирующий энтероколит	Постлучевой колит	Диарея путешественников	Язвенный колит
<i>Bacillus cereus</i>										•			
<i>Bacillus coagulans</i>		•											
<i>Bacillus subtilis</i>										•	•		
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>										•			
<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i>		•	•			•	•	•	•	•			•
<i>B. bifidum</i>		•	•			•	•	•	•	•			
<i>B. breve</i>		•	•	•		•	•	•	•	•		•	•
<i>Bifidobacterium longum</i>		•	•			•	•	•	•	•			•
<i>B. longum subsp. infantis</i>		•	•			•	•			•			•
<i>Clostridium butricum</i>		•	•										
<i>Enterococcus faecalis</i>									•	•			
<i>Enterococcus faecium</i>		•	•							•			
<i>E. coli (Nissle)</i>						•							•
<i>L. acidophilus</i>		•	•			•	•		•	•	•	•	•
<i>L. casei</i>		•	•				•	•		•	•		
<i>L. casei subsp. immunitas</i>		•											
<i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i>		•	•			•	•	•	•	•	•	•	
<i>Lactobacillus fermentum</i>												•	
<i>Lactobacillus johnsonii</i>						•							•
<i>Lactobacillus paracasei</i>		•	•			•	•		•		•		•
<i>Lactobacillus plantarum</i>		•	•			•	•		•	•	•		•
<i>Lactobacillus reuteri</i>		•	•		•		•				•		
<i>L. rhamnosus</i>		•	•						•	•	•		•
<i>L. rhamnosus GG</i>	•	•	•	•		•			•	•		•	•
<i>Lactobacillus sporogenes</i>		•								•			
<i>Lactococcus cremoris</i>											•		
<i>Lactococcus lactis</i>									•				
<i>L. lactis subsp. diacetylactis</i>		•									•		
<i>Leuconostoc cremoris</i>		•									•		
<i>Propionibacterium freudenreichii subsp. shermanii</i>									•				
<i>Saccharomyces boulardii</i>	•	•	•			•				•		•	
<i>Saccharomyces florentinus</i>		•											
<i>Streptococcus thermophilus</i>		•	•			•	•	•	•		•	•	•
VSL#3		•	•			•	•				•		•

[40, 41]. В доклинических исследованиях заселение кишечника бактериями рода *Bifidobacteria* или *Lactobacillus* способствует обратному развитию висцеральной гиперчувствительности при СРК. Показано, что смесь из 8 пробиотических штаммов (VSL#3) оказывает протективное действие в отношении развития висцеральной гиперчувствительности у экспериментальных особей в модели отделения новорожденных от матери. Кроме того, при введении VSL#3 уменьшалась экспрессия гена TRH1, кодирующего синтез фермента триптофан-гидроксилазы, который участвует в продукции серотонина – ключевого нейротрансмиттера при СРК [42]. *Bifidobacterium* также способны ингибировать активность сериновых протеаз, которые в большом количестве обнаруживаются в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у больных с СРК [21]. Как известно, сериновые протеазы раздражают нейроны энтеральной нервной системы, способствуя формированию афферентных ноци-

цептивных импульсов. В подтверждение этого крупнейшее на сегодняшний день рандомизированное клиническое исследование с включением 400 пациентов с СРК продемонстрировало, что пробиотик из 14 штаммов не только значительно улучшил симптомы заболевания, но и существенно повысил качество жизни [43]. Таким образом, в лечении больных с СРК предпочтение следует отдавать мультиштаммовым пробиотикам, а также средствам, содержащим бифидобактерии. Эффективность *Lactobacillus* в виде монотерапии при СРК не подтверждена [21]. Эффект от применения пробиотиков следует оценивать не ранее чем через 4 нед от начала терапии [31].

Связь между микробиотой кишечника и психоневрологическими расстройствами при СРК также является предметом исследований последних лет. Доклинические исследования показали, что пробиотические добавки могут влиять на поведение экспериментальных особей, уменьшая у них выра-

женность тревоги в условиях стресса [44]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании G. Akkashah и соавт. установлено значительное снижение показателя выраженности депрессии по шкале Бека после 8-недельного приема пробиотиков с *L. acidophilus*, *L. casei* и *B. bifidum* [45]. В исследовании A. Rao и соавт. отмечено, что потребление *L. casei* ежедневно в течение 2 мес приводило к значительному уменьшению симптомов тревоги у пациентов с синдромом хронической усталости [46]. Систематический обзор 25 клинических исследований, опубликованный в 2017 г., также подтвердил эффективность пробиотиков в снижении симптомов депрессии и тревоги. Кроме того, употребление пробиотиков, как оказалось, предотвращает выброс основных гормонов стресса – кортизола и адреналина [47]. Учитывая благоприятное влияние пробиотических штаммов на взаимодействие по оси «мозг–кишка» A. Romijn и J. Rucklidge предложили ввести термин «психобиотики» для обозначения пробиотиков, которые приносят пользу для здоровья пациентов с психоневрологическими расстройствами [48].

## Заключение

В настоящее время хорошо известно, что здоровая кишечная микробиота в значительной степени ответственна за общее состояние здоровья человека. Бактерии пищеварительного тракта выполняют множество функций, включая выработку витаминов, поглощение ионов, защиту от патогенов, укрепление иммунной системы, продукцию КЦЖК и других метаболитов. Качественный и количественный состав бактерий кишечника может претерпевать значительные изменения на протяжении жизни. На видовой состав и разнообразие кишечной микробиоты оказывают влияние многие факторы, такие как образ жизни, питание, медицинские вмешательства, лекарственные препараты, прежде всего антибиотики и ингибиторы протонной помпы. Нарушения видовой состава микробиоты могут повлиять на риск развития и тяжесть течения разных заболеваний пищеварительного тракта. В связи с этим предполагается, что использование средств, влияющих на микробиоту, позволит предотвратить или уменьшить прогрессирование этих заболеваний. Назначение про-, пре-, син- и метабиотиков должно осуществляться в соответствии с показаниями, в рекомендованной суточной и курсовой дозе.

**Информация о финансовой поддержке.** Грант Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (МК-1679.2020.7; соглашение №075-15-2020-138 от 17 марта 2020 года) «Разработка превентивной индивидуализированной стратегии ведения больных с синдромом раздраженного кишечника».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (29): 8787–803.
- Cresci GA. The gut microbiome: what we do and don't know. *Nutr Clin Pract* 2015; 30 (6): 734–6.
- Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12 (5): 319–30.
- Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140 (6): 805–20.
- He B, Xu W, Santini PA et al. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity* 2007; 26 (6): 812–26.
- Alakomi HL, Skyttä E, Saarela M et al. Lactic acid permeabilizes gram-negative bacteria by disrupting the outer membrane. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66 (5): 2001–5.
- Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad CS et al. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res* 2010; 51 (5): 1101–12.
- Azad MAK, Sarker M, Wan D. Immunomodulatory effects of probiotics on cytokine profiles. *Biomed Res Int* 2018; 8063647: 2018.
- Defois C, Ratel J, Garrait G et al. Food chemicals disrupt human gut microbiota activity and impact intestinal homeostasis as revealed by in vitro systems. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 11006.
- Clayton TA, Baker D, Lindon JC et al. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106 (34): 14728–33.
- Saha JR, Butler VP Jr, Neu HC, Lindenbaum J. Digoxin-inactivating bacteria: identification in human gut flora. *Science* 1983; 220 (4594): 325–7.
- Wallace BD, Wang H, Lane KT et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science* 2010; 330 (6005): 831–5.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 (26): 11971–5.
- Sherman MP, Zaghouani H, Niklas V. Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut-brain axis. *Pediatr Res* 2015; 77 (1–2): 127–35.
- Zimmer J, Lange B, Frick JS et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 53–60.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505 (7484): 559–63.
- McDonald D, Hyde E, Debelius JW et al. American gut: an open platform for citizen science microbiome research. *mSystems* 2018; 3 (3): e00031–18.
- Prideaux L, Kang S, Wagner J et al. Impact of ethnicity, geography, and disease on the microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2906–18.
- Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007; 1 (1): 56–66.
- Ng KM, Ferreira JA, Higginbottom SK et al. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. *Nature* 2013; 502 (7469): 96–9.
- Chong PP, Chin VK, Looi CY et al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol* 2019; 10: 1136.
- Гаус О.В., Ливзан М.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 42–8.
- [Gaus O.V., Livzan M.A. Irritable bowel syndrome: what do we know about symptoms today? *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 42–8 (in Russian).]
- Ливзан М.А., Гаус О.В., Турчанинов Д.В., Попелло Д.В. Синдром абдоминальной боли в молодежной среде: распространенность и факторы риска. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2019; 170 (10): 12–7.
- [Livzan M.A., Gaus O.V., Turchaninov D.V., Popello D.V. Sindrom abdominal'noi boli v molodezhnoi srede: rasprostranennost' i faktory riska. *Eksperim. i klin. gastroenterologiya*. 2019; 170 (10): 12–7 (in Russian).]
- Sinagra E, Morreale GE, Mohammadian G et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immune-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (36): 6593–627.
- Костенко М.Б., Ливзан М.А. Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника. *Сиб. журн. гастроэнтерологии и гепатологии*. 2000; 10: 32.
- [Kostenko M.B., Livzan M.A. Mekhanizmy razvitiia sindroma razdrzhenhogo kishechnika. *Sib. zhurn. gastroenterologii i gepatologii*. 2000; 10: 32 (in Russian).]
- Collins SM. A role for the gut microbiota in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 497–505.
- Khan I, Ullah N, Zha L et al. Alteration of the gut microbiota in inflammatory bowel disease (IBD): cause of consequence? IBD treatment targeting the gut microbiome. *Pathogens* 2019; 8 (3): 126.
- Mentella MC, Scaldaferrì F, Pizzoferrato M et al. Nutrition, IBD and gut microbiota: a review. *Nutrients* 2020; 12 (4): 944.
- Ливзан М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* – простые следы или серьезные последствия? *Лечащий врач*. 2011; 7: 7.
- [Livzan M.A., Mozgovoï S.I., Kononov A.V. Gastrit posle eradikatsii *Helicobacter pylori* – prostye sledy ili ser'eznye posledstviia? *Lechashchii vrach*. 2011; 7: 7 (in Russian).]
- Tilg G, Schimiderer A, Djanani A. Gut microbiom – immune crosstalk affects progression of cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 34.
- Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. Пробиотики и пребиотики. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>
- [Global Practice Guidelines of the World Gastroenterological Organization. Probiotics and prebiotics. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf> (in Russian).]
- Harper A, Naghibi M, Garcha D. The role of bacteria, probiotics and diet in irritable bowel syndrome. *Foods* 2018; 7 (2): 13.
- Kankaanpää P, Sütas Y, Salminen S, Isolauri E. Homogenates derived from probiotic bacteria provide down-regulatory signals for peripheral blood mononuclear cells. *Food Chemistry* 2003; 83 (2): 269–77.
- Bodera P, Chcialowski A. Immunomodulatory effect of probiotic bacteria. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2009; 3 (1): 58–64.

35. Maroof H, Mohammad Hassan Z, Mohabati Mobarez A, Azimi Mohamadabadi M. Lactobacillus acidophilus could modulate the immune response against breast cancer in murine model. *J Clin Immunol* 2012; 32: 1353–9.
36. Ливзан М.А., Костенко М.Б. Место пробиотической терапии в лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи. *Лечащий врач*. 2010; 10: 83. [Livzan M.A., Kostenko M.B. Mesto probioticheskoj terapii v lechenii i profilaktike antibiotik-assotsirovannoi diarei. *Lechashchii vrach*. 2010; 10: 83 (in Russian).]
37. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: A randomized dose response study. *Vaccine* 2014; 2 (4): 458–63.
38. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD006095.
39. Parker EA, Roy T, D'Adamo CR, Wieland LS. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition* 2018; 45 (2018): 125–34.
40. Li B, Liang L, Deng H et al. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2020; 11: 332.
41. Ахмедов В.А., Орлов И.Н., Гаус О.В. Современные методы реабилитации пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Терапия*. 2017; 3 (13): 49–55. [Akhmedov V.A., Orlov I.N., Gaus O.V. Sovremennye metody reabilitatsii patsientov s sindromom razdrazhennogo kishchnika. *Terapiia*. 2017; 3 (13): 49–55 (in Russian).]
42. Connel M, Shin A, James-Stevenson T et al. Systematic review and meta-analysis: efficacy of patented probiotic, VSL#3, in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30 (12): e13427.
43. Ishaque SM, Khosruzzaman SM, Ahmed DS, Sah MP. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2018; 18 (1): 71.
44. Sun J, Wang F, Hu X et al. Clostridium butyricum attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behavior in mice via the gut-brain axis. *J Agric Food Chem* 2018; 66 (31): 8415–21.
45. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2016; 32 (3): 315–20.
46. Rao AV, Bsted AC, Beaulne TM et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog* 2009; 1 (1): 6.
47. Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2017; 16 (1): 14.
48. Romijn AR, Rucklidge JJ. Systematic review of evidence to support the theory of psychobiotics. *Nutr Rev* 2015; 73 (10): 675–93.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Гаус Ольга Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: gaus\_olga@bk.ru; ORCID: 0000-0001-9370-4768

**Ливзан Мария Анатольевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017

**Olga V. Gaus** – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: gaus\_olga@bk.ru; ORCID: 0000-0001-9370-4768

**Maria A. Livzan** – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Внепищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: в фокусе ларингофарингеальный рефлюкс

Д.И. Трухан<sup>✉1</sup>, Н.А. Чусова<sup>2</sup>, О.В. Дрокина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>dmitry\_trukhan@mail.ru

## Аннотация

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по распространенности занимает 1-е место среди гастроэнтерологических заболеваний. ГЭРБ может проявляться и внепищеводными (атипичными) симптомами, к которым относятся: кардиальные, легочные, оториноларингологические и стоматологические симптомы. В ряде случаев внепищеводные проявления могут выходить на передний план в клинической картине. Более того, в 25% случаев ГЭРБ клинически протекает с внепищеводными симптомами, что укладывается в рамки одной из главных особенностей современной реальной клинической практики: различные заболевания все более утрачивают свой моноэтиологический характер, приобретая статус коморбидности и мультиморбидности. Наличие внепищеводных симптомов у пациентов с ГЭРБ обусловлено экстраэзофагеальным (или, точнее, гастроэзофаголарингофарингеальным) рефлюксом, который в международной медицинской литературе обозначается как ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР). В настоящее время ЛФР рассматривается как состояние воспаления слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного и респираторного трактов, связанное с прямым и непрямым (рефлекторным) воздействием гастродуоденального рефлюктата, которое может вызывать морфологические изменения слизистой оболочки. За последнее десятилетие сформировались два подхода к лечению ЛФР. Первый подход включает, наряду с диетотерапией и модификацией образа жизни, использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) в виде монотерапии. Вторым комплексным подходом к терапии ЛФР предполагается двойную (ИПП + альгинат/антацид или ИПП + прокинетику) или тройную терапию (ИПП + альгинат/антацид + прокинетику). В обзоре приведены оба подхода к лечению ЛФР, рассмотрены возможности альгинатов в лечении ЛФР.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ларингофарингеальный рефлюкс, диагностика, лечение, ингибиторы протонной помпы, альгинаты, антациды, Гевискон.

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Чусова Н.А., Дрокина О.В. Внепищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: в фокусе ларингофарингеальный рефлюкс. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 44–51. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200559

## Review

# Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease: laryngopharyngeal reflux in focus

Dmitry I. Trukhan<sup>✉1</sup>, Natalia A. Chusova<sup>2</sup>, Olga V. Drokina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>dmitry\_trukhan@mail.ru

## Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) ranks first among gastroenterological diseases in terms of prevalence. GERD can also manifest with extraesophageal (atypical) symptoms, which include: cardiac, pulmonary, otorhinolaryngological and dental symptoms. In some cases, extraesophageal manifestations can come to the fore in the clinical picture. Moreover, in 25% of cases, GERD clinically occurs only with extraesophageal symptoms, which fits into one of the main features of modern real clinical practice – various diseases are increasingly losing their monosociological character, acquiring the status of comorbidity and multimorbidity. The presence of extraesophageal symptoms in patients with GERD is due to extraesophageal (or, more precisely, gastroesophagolaryngopharyngeal) reflux, which is referred to in the international medical literature as laryngopharyngeal reflux (LFR). Currently, LFR is considered as a condition of inflammation of the mucous membrane of the upper digestive and respiratory tracts associated with direct and indirect (reflex) effects of gastroduodenal refluxate, which can cause morphological changes in the mucous membrane. Over the past decade, two approaches to the treatment of LFR have emerged. The first approach involves the use of proton pump inhibitors (PPIs) as monotherapy along with dietary and lifestyle modification. The second comprehensive approach to LFR therapy involves dual therapy (PPI + alginate/antacid or PPI + prokinetic) or triple therapy (PPI + alginate/antacid + prokinetic). In this review, both approaches to the treatment of LFR are considered, and the possibilities of alginates in the treatment of LFR are considered.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, laryngopharyngeal reflux, diagnosis, treatment, proton pump inhibitors, alginates, antacids, Gaviscon.

**For citation:** Trukhan D.I., Chusova N.A., Drokina O.V. Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease: laryngopharyngeal reflux in focus. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 44–51. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200559

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) официально утверждена международной рабочей группой по изучению ее диагностики и лечения как самостоятельная нозологическая единица относительно недавно, в октябре 1997 г. (Генваль, Бельгия) [1]. ГЭРБ рассматривается как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного

эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных – цилиндроклеточной метаплазии [2].

В соответствии с определением, основанном на принципах доказательной медицины (Монреальский консенсус по ГЭРБ, 2006 г.), «ГЭРБ – это состояние, развивающееся в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает у больного причиняющие неудобство симптомы и/или приводит к развитию осложнений». Заболевание, по мнению экспертов, начинает причинять неудобство пациенту, как правило, при наличии симптомов слабой интенсивности в течение 2 или более дней в неделю или при наличии умеренных или сильно выраженных симптомов, возникающих чаще 1 раза в неделю [3].

В последние десятилетия ГЭРБ привлекает к себе повышенное внимание, что связано с отчетливой тенденцией к

увеличению частоты заболевания в развитых странах мира. Различия в данных по распространенности ведущего симптома ГЭРБ – изжоги – в разных регионах мира связаны как с генетическими особенностями людей, так и с условиями их жизни, особенностями питания, социальным статусом обследуемого контингента, различными формами и методами проведения исследования. Симптомы ГЭРБ испытывают ежедневно до 10% населения, еженедельно – 20–30%, ежемесячно – около 50% [4]. Распространенность ГЭРБ в Российской Федерации варьирует от 11,3 до 23,6% [2].

**Пищеводные симптомы ГЭРБ.** Базовой составляющей диагностики ГЭРБ и эзофагита являются жалобы пациента. К основными пищеводным симптомам ГЭРБ относятся: изжога (жжение за грудиной), регургитация (срыгивание), отрыжка, боль за грудиной или в эпигастральной области, дисфагия (затрудненное прохождение пищи) [5, 6].

Изжога – симптом, субъективно воспринимаемый как чувство жжения или тепла различной интенсивности и продолжительности, возникающее за грудиной (на уровне ее нижней трети) и/или в подложечной области, распространяющееся вверх от мечевидного отростка. Изжога является наиболее характерным симптомом ГЭРБ (встречается у 4 из 5 пациентов). Наличие изжоги у пациента в настоящее время практически всегда связывается с ГЭРБ, однако подобный подход имеет свои позитивные и негативные стороны [7–9].

К плюсам подхода следует отнести более серьезное отношение к изжоге – не как к диетической погрешности или нарушению образа жизни, а как к ведущему симптому серьезного соматического заболевания, при котором возможны не только пищеводные, но и внепищеводные симптомы, а также развитие осложнений [10]. К минусам установившейся тесной ассоциации изжоги и ГЭРБ можно отнести возможность пропуска у пациента другой патологии со стороны органов пищеварения, которая может быть более серьезной, чем ГЭРБ, а также изменений со стороны других органов и систем, прежде всего сердечно-сосудистой системы [6, 11, 12].

**Внепищеводные симптомы.** ГЭРБ может проявляться и внепищеводными (атипичными) симптомами, к которым относятся: кардиальные, легочные, оториноларингологические и стоматологические симптомы [12–20]. По предложению группы экспертов (Монреаль, 2006) внепищеводные симптомы ГЭРБ подразделяются на 2 группы: 1) достоверно связанные с ГЭРБ (рефлюкс-кашель, рефлюкс-ларингит, рефлюкс-астма и рефлюкс-кариес); 2) вероятно связанные с ГЭРБ (фарингит, синусит, идиопатический легочный фиброз, рецидивирующий средний отит) [3].

В рамках проспективного мультицентрового открытого когортного исследования ProGERD [21], включавшего наблюдение за 6215 пациентами в течение 5 лет, внепищеводные проявления ГЭРБ отмечены в 32,8% случаев, при этом их распространенность достоверно выше ( $p=0,0002$ ) в группе больных с эрозивной формой заболевания (34,9%), чем в группе с неэрозивной формой (30,5%); отношение рисов – ОР 1,22, 95% доверительный интервал – ДИ 1,09–1,35.

В ряде случаев внепищеводные проявления могут выходить на передний план в клинической картине [2, 13, 15, 17–20]. Более того, в 25% случаев ГЭРБ клинически протекает только с внепищеводными симптомами, что укладывается в рамки одной из главных особенностей современной реальной клинической практики: различные заболевания все более утрачивают свой моноэтиологический характер, приобретая статус коморбидности и мультиморбидности.

Эпидемиологические исследования постоянно свидетельствуют, что число коморбидных и мультиморбидных заболеваний в популяции существенно увеличивается с возрастом и, соответственно, чаще проявляется клинически в пожилом возрасте, но при этом дебют заболеваний, формирующих синдромы коморбидности и мультиморбидности,

и их дальнейшая последующая хронизация часто приходится на средний и молодой возраст [10, 22–25]. В полной степени это относится к группе кислотозависимых заболеваний. Одним из важных аспектов их изучения в настоящее время является рассмотрение кислотозависимых заболеваний в комбинации с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, другими заболеваниями и состояниями [26–32], причем при ГЭРБ эта ассоциация прослеживается наиболее четко и наглядно [10, 33].

**Ларингофарингеальный рефлюкс.** Наличие внепищеводных симптомов у пациентов с ГЭРБ обусловлено экстраэзофагеальным (или, точнее, гастроэзофаголарингофарингеальным) рефлюксом, который в международной медицинской литературе обозначается как ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР).

ЛФР рассматривается как патологическое состояние организма, во время которого происходит воздействие желудочного рефлюктанта на внепищеводные структуры [34, 35]. Несмотря на определенную неточность, поскольку термин дословно обозначает несуществующий заброс из гортани в глотку, это сокращение прочно вошло в практический арсенал гастроэнтерологов, оториноларингологов и других специалистов [36, 37].

В настоящее время в соответствии с определением American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery (Американской академии оториноларингологии, хирургии головы и шеи) ЛФР рассматривается как состояние воспаления слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного и респираторного трактов, связанное с прямым и непрямым (рефлекторным) воздействием гастродуоденального рефлюктата, которое может вызывать морфологические изменения слизистой оболочки [38, 39]. Данное определение включает в себя указание на 2 основные патофизиологические теории ЛФР: рефлюксную теорию и рефлекторную стимуляцию (рефлекторная теория).

Рефлюксная теория предполагает прямой механизм развития ЛФР вследствие непосредственного/прямого контакта рефлюктата (содержащего соляную кислоту, а также пепсин и, возможно, желчные кислоты и панкреатические ферменты) с глоточным и гортанным эпителием. Основными компонентами рефлекторной теории являются стимуляция блуждающего нерва и гортанный хеморефлекс, возникающий при афферентной стимуляции верхнего гортанного нерва [40, 41].

Частота выявления ЛОР-патологии у пациентов с ГЭРБ в 2 раза выше, чем в общей популяции [38, 42]. К возможным изменениям со стороны ЛОР-органов, обусловленным ЛФР, относят рефлюксиндуцированный ларингит, доброкачественные и злокачественные новообразования гортани, ларингоспазм, обсуждается участие ЛФР в развитии и прогрессировании хронических фарингита, синусита, среднего отита, тонзиллита [36, 43].

Клиническая симптоматика ЛФР неспецифична и традиционно включает осиплость голоса, дисфонию, першение, боль или жжение в гортани, частое покашливание, хронический сухой кашель, ощущение кома в гортани (globus sensation или globus pharyngeus), апноэ, ларингоспазм, дисфагию («застревание» пищи в глотке в результате спазма верхнего пищеводного сфинктера), неприятные ощущения в ушах, отечность слизистой (эдема) гортаноглотки, постназальный затек [36, 44–46].

В реальной клинической практике пациенты с изменениями голоса и состояния ротоглотки обращаются к оториноларингологам, которые должны проводить дифференциальную диагностику между собственно ЛОР-патологией, приводящей к воспалительным изменениям в гортаноглотке, и ЛФР как ассоциированным с ГЭРБ оториноларингологическим синдромом [47, 48]. В российских клинических рекомендациях по ГЭРБ (2020 г.) отмечается целесообразность

мультидисциплинарного подхода к пациентам с ЛФР и другими внепищеводными проявлениями ГЭРБ – пациентам с атипичными формами и внепищеводными проявлениями ГЭРБ (хронический фарингит, ларингит, хронический кашель, бронхиальная астма, боль в грудной клетке, не связанная с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, выраженная отрыжка) рекомендуется проведение консультации специалистов: оториноларинголога, пульмонолога, кардиолога [2].

Наиболее доступными методами диагностики ЛФР являются регистрация жалоб по данным опросника «Индекс симптома рефлюкса» по Кауфману, оценка клинико-функционального состояния гортани с помощью визуально-аналоговой шкалы рефлюксных признаков [49, 50]. К основным инструментальным методам диагностики относятся эзофагогастродуоденоскопия, ларингоскопия, 24-часовая рН-метрия и импедансометрия [46, 49–51]. Пациентам с подозрением на внепищеводные проявления ГЭРБ (хронический фарингит, ларингит, хронический кашель, бронхиальная астма, боль в грудной клетке, не связанная с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, выраженная отрыжка) рекомендовано проведение рН-импедансометрии [2].

Импедансометрия пищевода – метод регистрации жидких и газовых рефлюксов, основанный на измерении сопротивления (импеданса), которое оказывает электрическому току содержимое, попадающее в просвет пищевода. Это метод диагностики эпизодов рефлюкса в пищевод независимо от значения рН рефлюктата, физического состояния (газ, жидкость), а также определения клиренса болюса, попавшего в пищевод во время рефлюкса. Кислотность рефлюктата (кислый, слабокислый, слабощелочной) определяется рН-датчиками. Для диагностики ЛФР рекомендуется применение комбинированного рН-импедансометрического зонда с расположением одного рН-датчика в желудке и двух в пищеводе, а также измерительных импедансных (Z) сегментов в пищеводе. Именно наличие проксимального рН-датчика в пищеводе в комбинации с Z-датчиками в области верхнего пищеводного сфинктера обуславливает диагностическую ценность исследования в отношении ЛФР [2, 52–54]. Дополнительным методом диагностики может быть определение пепсина в слюне [38, 54, 55].

**Лечение ЛФР.** За последнее десятилетие сформировались 2 подхода к лечению ЛФР. Первый подход включает, наряду с диетотерапией и модификацией образа жизни (частое дробное питание, снижение массы тела, нормализация режима сна, поднятое изголовье кровати, отказ от курения), использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) в виде монотерапии [54].

На сегодняшний день ИПП считаются наиболее эффективными препаратами для лечения ГЭРБ. В клинических исследованиях ИПП постоянно демонстрируют наибольшую эффективность в лечении эрозивного эзофагита и купировании ГЭРБ-ассоциированных симптомов [2]. Вместе с тем необходимо отметить возможную резистентность к терапии ИПП, которая зависит от клинической формы ГЭРБ и может достигать 40–50% у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью и 6–15% у больных с эрозивным эзофагитом [46, 56].

В систематическом обзоре [57], посвященном лечению ЛФР, в который вошло 76 исследований, отмечена различная эффективность монотерапии ИПП при ЛФР, составлявшая от 18 до 87%. В метаанализе китайских ученых, в который вошли 8 исследований [58], не отмечено статистически значимой разницы между группами ИПП и плацебо в общем улучшении симптомов у взрослых пациентов с ЛФР (ОР 1,22; 95% ДИ 0,93–1,58;  $p=0,149$ ). Предполагается, что неэффективность монотерапии ИПП обусловлена наличием неадекватного рефлюкса, когда основным повреждающим агентом являются пепсин, желчные кислоты, ферменты поджелудочной железы, а не соляная кислота [59]. В одном из

последних европейских обзоров, посвященных проблеме лечения ЛФР, также отмечается, что чаще не отвечают на терапию ИПП пациенты с неадекватным или смешанным ЛФР [60]. Одной из причин неэффективности ИПП при лечении ЛФР без симптомов ГЭРБ может служить наличие у пациентов полиморфных аллелей гена CYP2C19, обуславливающих быстрый пресистемный метаболизм лекарственного средства [61].

Целесообразно отметить, что в последнее десятилетие активно изучаются вопросы безопасности применения ИПП [25, 62] в аспекте коморбидности и мультиморбидности. Так, по мнению датских кардиологов, прием ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол и эзомепразол) повышает риск развития инсульта на 21%. При этом другие группы лекарственных препаратов, используемых для снижения кислотности желудка, не вызывали повышение риска инсульта [63, 64]. Сотрудники университета штата Калифорния (Сан-Диего, США) получили данные, свидетельствующие о повышенном риске развития различных нарушений функции почек при использовании ИПП: увеличение риска развития хронической болезни почек – в 28,4 раза; острой почечной недостаточности – в 4,2 раза; терминальной стадии хронической почечной недостаточности – в 35,5 раза; ухудшения функции почек неустановленной этиологии – в 8 раз; нефролитиаза – в 2,8 раза [65].

Группой ученых из США и Китая проведен проспективный анализ 3 крупных проспективных когортных исследований, включивших 204 689 участников, не страдающих диабетом. В ходе исследования установлено, что риск развития сахарного диабета 2-го типа повышался с увеличением продолжительности приема ИПП. Полностью скорректированные ОР составили 1,05 (95% ДИ 0,93–1,19) для участников, которые использовали ИПП до 2 лет, и 1,26 (95% ДИ 1,18–1,35) для участников, которые использовали ИПП в течение более 2 лет, по сравнению с лицами, не принимавшими ИПП [66].

Британские исследователи обнаружили, что у пациентов пожилого возраста продолжительный (более 1 года) прием ИПП связан с увеличением риска развития внебольничной пневмонии [67, 68]. Американские исследователи обнаружили значительное повышение частоты COVID-19-позитивных тестов у пациентов, принимающих ИПП: в 2,15 раза при их однократном приеме в день и в 3,67 раза при двукратном приеме [68]. Исследователи опросили 53 130 участников исследования, из них 3386 (6,4%) сообщили о положительном результате теста на COVID-19. В регрессионном анализе у лиц, использующих ИПП до 1 раза в день (ОР 2,15; 95% ДИ 1,90–2,44) или 2 раза в день (ОР 3,67; 95% ДИ 2,93–4,60), значительно увеличился риск получения положительного результата теста на COVID-19 по сравнению с теми, кто не принимает ИПП [69].

Второй комплексный подход к терапии ЛФР предполагает двойную (ИПП + альгинат/антацид или ИПП + прокинетики итотрида гидрохлорид) или тройную терапию (ИПП + альгинат/антацид + прокинетики) [54, 57, 60, 61].

Поскольку в последние годы в целом ряде исследований продемонстрирована высокая распространенность неадекватных и смешанных рефлюксов при ЛФР, группа европейских экспертов рекомендует рассмотреть возможность добавления к ИПП альгината или антацида (алюминия магния гидроксид сульфат) в соответствии с индивидуальными характеристиками пациента с ЛФР [38, 39]. Целесообразность добавления альгинатов отмечена и в ряде последних европейских обзоров, посвященных проблеме лечения ЛФР [39, 60]. В обзоре английских оториноларингологов отмечается эффективность применения в качестве монотерапии жидкой альгинатной суспензии в лечении симптомов ЛФР и в особенности globus pharyngeus [70]. Еще в одном британском исследовании отмечено значительное улучшение клинической симптоматики при применении

жидкой альгинатной суспензии у пациентов с ЛФР по сравнению с контролем без лечения [71]. В другом английском исследовании также отмечена эффективность применения альгинатов при лечении ЛФР, при этом исследователи отметили, что добавление высоких доз ИПП не давало дополнительных преимуществ [72]. На эффективность применения альгинатов в терапии ЛФР указывают и результаты исследований китайских и итальянских ученых [73, 74].

В европейском исследовании, в котором участвовали пациенты трех европейских клиник, отмечено, что комбинированная терапия (диета, ИПП, альгинат, алюминия магния гидроксид сульфат в течение 3–6 мес) была эффективна у 79,6% пациентов в группе ГЭРБ + ЛФР и у 77,2% пациентов в группе с ЛФР без ГЭРБ [75]. Эффективность комбинации ИПП + альгинат отмечена и в ряде других исследований [76, 77].

В настоящее время в качестве перспективного направления рассматривается возможность применения в комплексной терапии ГЭРБ и ЛФР препаратов, действующих на эпителиальную проницаемость и систему плотных контактов [2].

Хирургический способ лечения ЛФР применяется лишь у тех пациентов, у которых консервативные методы не оказались эффективными. К антирефлюксной терапии относится метод фундопликации, позволяющий смоделировать новый клапанный заслон в области нижнего пищеводного сфинктера, что предотвращает патологическое влияние гастроэзофагеального рефлюкса. На сегодняшний день фундопликация по Ниссену является наиболее распространенной и эффективной методикой хирургического лечения ГЭРБ [2, 46].

**Альгинаты в лечении ЛФР и ГЭРБ.** Альгинаты являются натуральными веществами, выделенными из бурых морских водорослей Phaeophyceae, в частности из *Laminaria hyperborea*, которые применяются в пищевой, косметической и фармацевтической промышленности более 100 лет. Альгиновые кислоты (лат. *alga* – морская трава, водоросль) представляют собой полисахариды, молекулы которых построены из остатков L-гиалуроновой и D-маннуриновой кислот. Остатки маннуриновой кислоты придают альгинатам вязкость. Соли альгиновой кислоты при приеме внутрь реагируют с соляной кислотой в просвете желудка, в результате чего уже через несколько минут формируется вискозный гелеобразный «барьер-плот», обладающий близким к нейтральному pH и низкой плотностью, что позволяет ему плавать на поверхности плотного кармана и сохранять свои защитные свойства в течение 4 ч [78–80].

Образование геля происходит путем связывания остатков гиалуроновой кислоты с участием ионов кальция, которые «сшивают» цепочки полисахаридов. В состав альгинатных препаратов входит натрия бикарбонат, который при взаимодействии с соляной кислотой образует углекислый газ. Пузырьки углекислого газа превращают гель в пену. Это позволяет гелю плавать на поверхности содержимого желудка, подобно плоту, нейтрализуя соляную кислоту [79, 80].

Такой механический «барьер-плот» предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод. При этом не нарушается механизм выработки соляной кислоты в желудке и, как следствие, процесс пищеварения. В случае регургитации гель попадает в пищевод, где он уменьшает раздражение слизистой оболочки [80]. Помимо антирефлюксного действия альгинаты обладают рядом полезных эффектов, обеспечивающих их эффективность в лечении ГЭР и ЛФР: прокинетическим, обволакивающим, легким слабительным, цитопротективным, гемостатическим.

Таким образом, патогенетически обосновано, что наиболее безопасной группой лекарств, применяющихся при ГЭР и ЛФР, являются препараты из группы альгинатов [81]. В Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ [2] отмечается, что альгинаты могут применяться как в качестве монотерапии редкой изжоги, не сопровождающейся развитием эзо-

фагита, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ, так как оказываются эффективны в быстром устранении симптомов, в том числе и внепищеводных, включая ЛФР. Альгинаты, создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, способны уменьшать количество гастроэзофагеальных, ларингофарингеальных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов [82].

Доказана фармакологическая совместимость данных средств с антисекреторными препаратами для лечения ГЭРБ [82–85]. Альгинаты следует принимать в зависимости от выраженности симптомов обычно после еды и на ночь до стойкого купирования симптомов заболевания, затем «по требованию» [2].

Способность альгинатных/бикарбонатных составов образовывать плавающую пену-гель привела к разработке препарата Гевискон® [80, 83, 84]. На сегодняшний день Гевискон® (компания Reckitt Benckiser Healthcare, Великобритания) является эталонным препаратом группы альгинатов. В РФ зарегистрированы следующие формы препарата: Гевискон® в виде суспензии и в форме жевательных таблеток, Гевискон® форте в виде суспензии, Гевискон® Двойное Действие в виде суспензии и в форме жевательных таблеток. Применение всех форм выпуска препарата Гевискон® в соответствии с инструкциями по применению разрешено во время беременности и лактации, что подтверждено результатами рандомизированных клинических исследований [86–89].

В одноцентровом рандомизированном открытом трехпериодном перекрестном исследовании сравнения альгинатных продуктов (суспензии Гевискон® форте и Гевискон® форте в таблетках) продемонстрировано одинаково успешное предотвращение кислотного рефлюкса при приеме разных лекарственных форм альгинатных препаратов [83, 84].

Необходимо отметить, что безопасность альгинатов оценена FAO/WHO Объединенным экспертным комитетом по пищевым добавкам (JECFA), который установил приемлемое ежедневное потребление как «не ограниченное» для альгиновой кислоты и ее солей [90].

Способность различных форм препарата Гевискон® эффективно препятствовать рефлюксу, быстро и на продолжительный срок устранять основные пищеводные и внепищеводные проявления ГЭРБ, в том числе и ЛФР, безопасность и отсутствие системного действия препарата отмечены в большом числе отечественных исследований и обзоров [90–100].

Основное действие антацидов при ГЭРБ заключается в нейтрализации кислотного «кармана» в месте его непосредственной локализации, что возможно только при использовании комбинации антацида с альгинатом, так как альгинат обеспечивает «доставку» антацида в место расположения кислотного «кармана». Отметим, что купирование кислотного «кармана» является патогенетически обоснованной и оптимальной терапией при ГЭРБ. В качестве примера комбинированной терапии ЛФР и ГЭРБ представляет интерес препарат Гевискон® Двойное Действие. Входящие в его состав антациды карбонат кальция и бикарбонат натрия повышают его эффективность, которая подтверждена результатами рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [82, 85]. Натрия гидрокарбонат, являясь источником CO<sub>2</sub>, обеспечивает нахождение «плота» на поверхности. Карбонат кальция играет роль связки и обеспечивает укрепление образовавшегося защитного барьера путем укрепления связи молекул альгината друг с другом. В ряде исследований показано, что применение комбинации альгината и антацида способно приводить к смещению и даже в отдельных случаях к исчезновению (нейтрализации) кислотного «кармана», что особенно актуально при наличии у пациентов ЛФР [82, 101].

Дополнение терапии ИПП 1 раз в день препаратом Гевискон® Двойное Действие (Gaviscon® Double Action) привело к существенному снижению частоты симптомов ГЭРБ и ЛФР у пациентов с ЛФР, как показано в совместном ран-

домозированном исследовании английских и датских ученых [77].

В исследовании английских оториноларингологов отмечено значительное улучшение клинической симптоматики ЛФР при применении жидкой альгинатной суспензии Gaviscon® Advance (альгинат натрия 1000 мг + гидрокарбонат калия 200 мг, на российском фармацевтическом рынке – Гевискон® форте) 4 раза в день после еды и на ночь у пациентов с ЛФР по сравнению с контрольной группой без лечения [71]. В другом английском исследовании также отмечена эффективность применения Gaviscon® Advance (Гевискон® форте) при лечении ЛФР, при этом исследователи отметили, что добавление высоких доз ИПП не давало дополнительных преимуществ [72].

Таким образом, в настоящее время благодаря доказанной эффективности, безопасности и отсутствию побочных эффектов альгинатсодержащие препараты, такие как Гевискон®, могут быть рекомендованы не только для купирования пищеводных симптомов ГЭРБ, но и внепищеводных симптомов, в частности ЛФР.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Литература/References

- Dent J, Brun J, Fendrick A et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (Suppl. 2): S1–16. DOI: 10.1136/gut.44.2008.s1
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Труханов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30 (4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97 [Vashkin V.T., Maev I.V., Trukhanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020; 30 (4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97 (in Russian).]
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrlas P et al. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence – based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (8): 1900–20. [https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/16928254/The\\_Montreal\\_definition\\_and\\_classification\\_of\\_gastroesophageal\\_reflux\\_disease\\_a\\_global\\_evidence\\_based\\_consensus\\_](https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/16928254/The_Montreal_definition_and_classification_of_gastroesophageal_reflux_disease_a_global_evidence_based_consensus_)
- Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. ГЭРБ. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/gastroesophageal-reflux-disease/gastroesophageal-reflux-disease-gerd-russian> [Global Practical Guidelines of the World Gastroenterological Organization. GERD. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/gastroesophageal-reflux-disease/gastroesophageal-reflux-disease-gerd-russian> (in Russian).]
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первого контакта. *Рос. медицинские вести*. 2013; 1: 16–25. <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6875> [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Gastroesophageal reflux disease practice of the first contact doctor. *Rus Med News*. 2013; 1: 16–25. <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6875> (in Russian).]
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина, 2016. <https://www.litres.ru/dmitry-truhan/differencialnyy-diagnoz-osnovnyh-gastroenterologic-57081630/> [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differential diagnosis of major gastroenterological syndromes and symptoms. Moscow: Practical medicine, 2016. <https://www.litres.ru/dmitry-truhan/differencialnyy-diagnoz-osnovnyh-gastroenterologic-57081630/> (in Russian).]
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Изжога – актуальные вопросы дифференциальной диагностики и лечения. *Медицинский альманах*. 2013; 1: 91–5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18910551> [Tarasova L.V., Trukhan D.I. Heartburn present-day aspects of differential diagnostics and treatment. *Med Almanac*. 2013; 1: 91–5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18910551> (in Russian).]
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Диагностическая и лечебная тактика врача общей практики при изжоге. *Справочник врача общей практики*. 2013; 4: 19–26. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20469510> [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Diagnostic and therapeutic tactics of general practitioner with heartburn. *J Family Med*. 2013; 4: 19–26. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20469510> (in Russian).]
- Трухан Д.И. Диагностическая и лечебная тактика при изжоге на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 17–22. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26211004>
- Trukhan D.I. Diagnostic and treatment policy with heartburn at the stage of primary health care. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 17–22. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26211004> (in Russian).]
- Трухан Д.И., Викторова И.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта. *Медицинский совет*. 2019; 14: 22–31. DOI: 10.21518/2079-701X2019-14-22-31 [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Gastroesophageal reflux disease: actual aspects of diagnostics and treatment in real clinical practice of therapist. *Medical Council*. 2019; 14: 22–31. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-14-22-31 (in Russian).]
- Гришечкина И.А., Трухан Д.И. Особенности психоэмоционального статуса и серотонинергической системы при различных клинических вариантах гастроэзофагеальной рефлюкса. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 9 (109): 48–51. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22677293> [Grishchikina I.A., Trukhan D.I. The role of psychovegetative status and serotonergic system in patients with gastroesophageal reflux disease. *Exp Clin Gastroenterol*. 2014; 9 (109): 48–51. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22677293> (in Russian).]
- Трухан Д.И., Гришечкина И.А. Актуальные аспекты антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*. 2017; 15: 28–35. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-15-28-35 [Trukhan D.I., Grishchikina I.A. Actual aspects of anti-secretory therapy of gastroesophageal reflux disease. *Medical Council*. 2017; 15: 28–35. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-15-28-35 (in Russian).]
- Маев И.В., Юренев Г.Л., Дичева Д.Т. и др. Пульмонологическая маска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (1): 15–8. [https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2012/pulmonologicheskaya\\_maska\\_gastroezofagealnoy\\_reflyuksnoy\\_bolezni/](https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2012/pulmonologicheskaya_maska_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_bolezni/) [Mayev I.V., Yurenev G.L., Dicheva D.T. et al. Pulmonary mask of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (1): 15–8. [https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2012/pulmonologicheskaya\\_maska\\_gastroezofagealnoy\\_reflyuksnoy\\_bolezni/](https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-01-2012/pulmonologicheskaya_maska_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_bolezni/) (in Russian).]
- Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменения органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. *Справочник поликлинического врача*. 2011; 7: 8–14. <https://elibrary.ru/item.asp?id=23605228> [Trukhan L.Yu., Trukhan D.I., Viktorova I.A. Changes in the organs and tissues of the oral cavity with diseases of the internal organs. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2011; 7: 8–14. <https://elibrary.ru/item.asp?id=23605228> (in Russian).]
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Труханов А.С., Румянцев Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (8): 4–12. DOI: 10.26442/terarkh20189084-12 [Vashkin V.T., Maev I.V., Trukhanov A.S., Rumyantsev D.E. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic Archive*. 2018; 90 (8): 4–12. DOI: 10.26442/terarkh20189084-12 (in Russian).]
- Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2015; 3 (115): 90–3. <https://cyberleninka.ru/article/n/izmeneniya-so-storony-organov-i-tkaney-polosti-rti-pri-gastroenterologicheskikh-zabolevaniyah> [Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Yu. Changes in the organs and tissues of the oral cavity with digestive system diseases. *Exp Clin Gastroenterol*. 2015; 3 (115): 90–3. <https://cyberleninka.ru/article/n/izmeneniya-so-storony-organov-i-tkaney-polosti-rti-pri-gastroenterologicheskikh-zabolevaniyah> (in Russian).]
- Юренев Г.Л., Самсонов А.А., Юренина-Тхоржевская Т.В. Современный взгляд на кардинальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (12): 44–9. DOI: 10.26442/2075-1753\_2015.12.44-49 [Yurenev G.L., Samsonov A.A., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Modern look at cardiac manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (12): 44–9. DOI: 10.26442/2075-1753\_2015.12.44-49 (in Russian).]
- Юренев Г.Л., Самсонов А.А., Юренина-Тхоржевская Т.В., Маев И.В. Бронхообструктивный синдром у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: внепищеводное проявление заболевания или бронхиальная астма? *Consilium Medicum*. 2014; 16 (2): 33–38. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21994300> [Yurenev G.L., Samsonov A.A., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V., Maev I.V. Bronchoobstructive syndrome in patients with gastroesophageal reflux disease: extraesophageal manifestations of the disease or bronchial asthma? *Consilium Medicum*. 2014; 16 (2): 33–38. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21994300> (in Russian).]
- Маев И.В., Юренев Г.Л., Юренина-Тхоржевская Т.В. Клиническое значение вариабельности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Клин. медицина*. 2016; 8: 574–82. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-8-574-582 [Maev I.V., Yurenev G.L., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Clinical significance of heart rhythm variability in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Med*. 2016; 8: 574–82. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-8-574-582 (in Russian).]
- Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов и возможные пути их решения. *Медицинский совет*. 2016; 19: 134–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-134-137

- [Trukhan L.Yu., Trukhan D.I. Stomatological problems of gastroenterological patients and their possible solutions. *Medical Council*. 2016; 19: 134–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-134-137 (in Russian).]
21. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J et al. Prevalence of extraoesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1515–20. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x
  22. Bayliss EA, Steiner JF, Fernald DH et al. Descriptions of barriers to self-care by persons with comorbid chronic diseases. *Ann Fam Med* 2003; 1 (1): 15–21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1466563/>
  23. Hughes LD, McMurdo ME, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing* 2013; 42 (1): 62–9. DOI: 10.1093/ageing/afs100
  24. Ferrer A, Formiga F, Sanz H et al. Multimorbidity as specific disease combinations, an important predictor factor for mortality in octogenarians: the Octabaix study. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 223–31. DOI: 10.2147/CIA.S123173.
  25. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней через призму множественности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019; 2: 10–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870> [Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2019; (2): 10–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870> (in Russian).]
  26. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2012; 11: 104–14. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21589957> [Trukhan D.I., Tarasova L.V. The clinical symptoms, diagnostics and treatment of chronic duodenitis. *Exp Clin Gastroenterol*. 2012; 11: 104–14. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21589957> (in Russian).]
  27. Хлынова О.В., Туев А.В., Береснева Л.Н., Агафонов А.В. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями. *Казанский мед. журнал*. 2013; 1: 80–5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18794502> [Khlynova O.V., Tuev A.V., Beresneva L.N., Agafonov A.V. The problem of concomitant diseases with a focus on the cardiovascular system condition in patients with arterial hypertension and acid-related diseases. *Kazan Med J*. 2013; 1: 80–5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18794502> (in Russian).]
  28. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом. *Справочник врача общей практики*. 2013; 8: 51–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20469561> [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Trukhan L.Yu. Gastroenterological disorders of patients with diabetes mellitus. *J Family Med*. 2013; 8: 51–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20469561> (in Russian).]
  29. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. *Справочник поликлинического врача*. 2014; 11: 40–3. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23417344> [Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Yu. Changes in the upper gastrointestinal tract in patients with diabetes mellitus: topical issues of diagnosis, treatment and control. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2014; 11: 40–3. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23417344> (in Russian).]
  30. Юренев Г.Л., Казюлин А.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Влияние кислотосупрессивной терапии на клиническое течение ишемической болезни сердца с рефрактерным болевым синдромом в грудной клетке. *Терапия*. 2015; 2: 28–36. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25471414> [Yurenev G.L., Kazulin A.N., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. The influence of acid-suppressive therapy on the clinical course of ischemic heart disease with refractory pain syndrome in the chest. *Therapy*. 2015; 2: 28–36. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25471414> (In Russ.)]
  31. Бурков С.Г., Касимцева Е.В., Агафонова Л.Ю. и др. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и рациональный выбор антисекреторной терапии у пациентов старческого возраста. *Фарматека*. 2015; 2: 56–61. <https://pharmateka.ru/archive/article/30798> [Burkov S.G., Kasimtseva E.V., Agafonova L.Yu. State of the upper digestive tract and rational choice of antisecretory therapy in elderly patients. *Farmateka*. 2015; 2: 56–61. <https://pharmateka.ru/archive/article/30798> (in Russian).]
  32. Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Андреев Д.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клинические и патогенетические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения. *Фарматека*. 2017; 13: 30–9. <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9856> [Yurenev G.L., Mironova E.M., Andreev D.N., Yureneva-Tkhorzhevskaya T.V. Clinical and pathogenetic parallels gastroesophageal reflux disease and obesity. *Farmateka*. 2017; 13: 30–9. <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9856> (in Russian).]
  33. Щербенков И.М., Стасева И.В. Полиморбидный пациент: в фокусе гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (8): 24–31. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.8.24-31 [Shcherbenkov I.M., Staseva I.V. Multimorbid patient: gastro-oesophageal reflux disease in focus. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (8): 24–31. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.8.24-31 (in Russian).]
  34. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101 (Suppl. 53): 1–78. DOI: 10.1002/lary.1991.101.s53.1
  35. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: Position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127 (1): 32–5. DOI: 10.1067/mhn.2002.125760
  36. Анготоева И.Б., Мулдашева А.А. Современные представления о проблеме ларингофарингеального рефлюкса. *Медицинский совет*. 2015; 15: 44–9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25319236> [Angotoeva I.B., Muldashева A.A. Current views on the problem of laryngopharyngeal reflux. *Medical Council*. 2015; 15: 44–9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25319236> (in Russian).]
  37. Яровой И.Ю., Ниделько А.А., Буцель А.Ч. Ларингофарингеальный рефлюкс. *Медицинский журнал*. 2015; 3: 29–34. <https://elibrary.ru/item.asp?id=24251748> [Yaravy I. Yu., Nidelko A.A., Bycel A.G. Laryngopharyngeal reflux. *Medical J*. 2015; 3: 29–34. <https://elibrary.ru/item.asp?id=24251748> (in Russian).]
  38. Lechien JR, Saussez S, Karkos PD. Laryngopharyngeal reflux disease: clinical presentation, diagnosis and therapeutic challenges in 2018. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 26 (6): 392–402. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000486
  39. Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 160 (5): 762–82. DOI: 10.1177/0194599819827488
  40. Hammer HF. Reflux-associated laryngitis and laryngopharyngeal reflux: a gastroenterologist's point of view. *Dig Dis* 2009; 27 (1): 14–7. DOI: 10.1159/000210098
  41. Плотникова Е.Ю., Краснова М.В., Краснов К.А., Баранова Е.Н. Ларингофарингеальный рефлюкс в гастроэнтерологической практике. *Лечащий врач*. 2014; 2: 61–5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21160628> [Plotnikova E.Yu., Krasnova M.V., Krasnov K.A., Baranova E.N. Laryngopharyngeal reflux in gastroenterological practice. *Attending doctor*. 2014; 2: 61–5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21160628> (in Russian).]
  42. Lechien JR, Allen JE, Barillari MR et al. Management of Laryngopharyngeal Reflux Around the World: An International Study. *Laryngoscope* 2020. DOI: 10.1002/lary.29270
  43. Анготоева И.Б., Мушьян И.А. Боль в горле и ее причины. *Российская оториноларингология*. 2019; 3: 17–21. DOI: 10.18692/1810-4800-2019-3-17-21 [Angotoeva I.B., Mush'yan I.A. Sore throat and its causes. *Russian Otorhinolaryngology*. 2019; 3: 17–21. DOI: 10.18692/1810-4800-2019-3-17-21 (in Russian).]
  44. Bove MJ, Rosen C. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14: 116–23. DOI: 10.1097/01.moo.0000193177.62074.f0
  45. Wong MW, Bai MJ, Chang WC et al. Clinical and psychological characteristics in gastroesophageal reflux disease patients overlapping with laryngopharyngeal reflux symptoms. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34 (10): 1720–6. DOI: 10.1111/jgh.14651
  46. Маев И.В., Сельская Ю.В., Андреев Д.Н. и др. Ларингофарингеальный рефлюкс: клиническое значение, современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет*. 2019; 3: 8–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-3-8-16 [Maev I.V., Selskaya Y.V., Andreev D.N. et al. Laryngopharyngeal reflux: clinical significance, modern approaches to diagnosis and treatment. *Medical Council*. 2019; 3: 8–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-3-8-16 (in Russian).]
  47. Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA* 2005; 294 (12): 1534–40. DOI: 10.1001/jama.294.12.1534
  48. Gelardi M, Ciprandi G. Focus on gastroesophageal reflux (GER) and laryngopharyngeal reflux (LPR): new pragmatic insights in clinical practice. *J Biol Regul Homeost Agents* 2018; 32 (1 Suppl. 2): 41–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29436209/>
  49. Старостина С.В., Махов В.М., Большаков А.В. Роль функционально-анатомических нарушений пищевода и желудка в развитии патологии гортани: обзорная статья. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (11): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190637 [Starostina S.V., Makhov V.M., Bolshakov A.V. The role of functional and anatomical disorders of the esophagus and stomach in the development of laryngeal pathology: review article. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (11): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190637 (in Russian).]
  50. Старостина С.В., Махов В.М., Стороднова О.А. и др. Возможности 24-часовой pH-импедансометрии пищевода в диагностике ГЭРБ-ассоциированных заболеваний гортани. *Медицинский совет*. 2020; 16: 62–72. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-16-62-72 [Starostina S.V., Makhov V.M., Storonova O.A. et al. Capability of 24-hour esophageal pH-impedance monitoring in the diagnosis of GERD-associated laryngeal diseases. *Medical Council* 2020; 16: 62–72. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-16-62-72 (in Russian).]
  51. Trudgill NJ, Sifrim D, Sweis R et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut* 2019; 66: 1–20. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318115
  52. Patterson N, Mainie I, Rafferty G et al. Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 414–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818859a3
  53. Wang AJ, Liang MJ, Jiang AY et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux detected by 24-hour combined impedance and pH monitoring in healthy Chinese volunteers. *J Dig Dis* 2011; 12: 173–80. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00502.x

54. Lechien JR, Saussez S, Muls V et al. Laryngopharyngeal Reflux: A State-of-the-Art Algorithm Management for Primary Care Physicians. *J Clin Med* 2020; 9 (11): E3618. DOI: 10.3390/jcm9113618
55. Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro oesophageal reflux disease. *Gut* 2015; 64: 373–80. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307049
56. El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32 (6): 720–37. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x
57. Lechien JR, Mouawad F, Barillari MR et al. Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review. *World J Clin Cases*. 2019; 7 (19): 2995–3011. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i19.2995
58. Liu C, Wang H, Liu K. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux. *Braz J Med Biol Res* 2016; 49 (7): e5149. DOI: 10.1590/1414-431X20165149
59. Brodsky L, Carr MM. Extraesophageal reflux in children. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14 (6): 387–92. DOI: 10.1097/MOO.0b013e3280106326
60. Lechien JR, Bock JM, Carroll TL, Akst LM. Is empirical treatment a reasonable strategy for laryngopharyngeal reflux? A contemporary review. *Clin Otolaryngol* 2020; 45 (4): 450–8. DOI: 10.1111/coa.13518
61. Анготоева И.Б., Лоранская И.Д., Косяков С.Я., Карева Е.Н. Ларингофарингеальный рефлюкс: персонализированный подход к лечению. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2019; 82 (3): 7–12. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-3-7-12 [Angotoeva I.B., Loranskaia I.D., Kosyakov S.Ia., Kareva E.N. Proton Pump Inhibitors for Personalized Treatment of Laryngopharyngeal Reflux Patients without Symptoms of Gastroesophageal Disease. *Exp Clin Pharmacol*. 2019; 82 (3): 7–12. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-3-7-12 (in Russian).]
62. Haastrop PF, Thompson W, Sondergaard J, Jarbol DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 123 (2): 114–21. DOI: 10.1111/bcpt.13023
63. Schubert ML. Adverse effects of proton pump inhibitors: fact or fake news? *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34 (6): 451–7. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000471
64. Song TJ, Kim J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study. *PLoS One* 2019; 14 (5): e0216750. DOI: 10.1371/journal.pone.0216750
65. Makunts T, Cohen IV, Awdishu L, Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 2282. DOI: 10.1038/s41598-019-39335-7
66. Yuan J, He O, Nguyen LH et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut* 2020. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322557
67. Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66 (7): 1332–8. DOI: 10.1111/jgs.15385
68. Ble A, Zirk-Sadowski J, Masoli JA. Reply to: Proton Pump Inhibitors and Long-term Risk of Community-acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66 (12): 2428–9. DOI: 10.1111/jgs.15637
69. Almaro CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2020; 115 (10): 1707–15. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000798
70. Karkos PD, Wilson JA. The diagnosis and management of globus pharyngeus: our perspective from the United Kingdom. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16 (6): 521–4. DOI: 10.1097/MOO.0b013e328016933b
71. McGlashan JA, Johnstone LM, Sykes J et al. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266 (2): 243–51. DOI: 10.1007/s00405-008-0708-7
72. Wilkie MD, Fraser HM, Raja H. Gaviscon Advance alone versus co-prescription of Gaviscon Advance and proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275 (10): 2515–21. DOI: 10.1007/s00405-018-5079-0
73. Sun J, Yang C, Zhao H et al. Randomised clinical trial: the clinical efficacy and safety of an alginate-antacid (Gaviscon Double Action) versus placebo, for decreasing upper gastrointestinal symptoms in symptomatic gastroesophageal reflux disease (GERD) in China. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42 (7): 845–54. DOI: 10.1111/apt.13334
74. Gelardi M, Ciprandi G. Focus on gastroesophageal reflux (GER) and laryngopharyngeal reflux (LPR): new pragmatic insights in clinical practice. *J Biol Regul Homeost Agents* 2018; 32 (1 Suppl. 2): 41–7.
75. Lechien JR, Bobin F, Muls V et al. Gastroesophageal reflux in laryngopharyngeal reflux patients: Clinical features and therapeutic response. *Laryngoscope* 2020; 130 (8): E479–89. DOI: 10.1002/lary.28482
76. Lieder A, Issing W. Treatment for resilient cough owing to laryngopharyngeal reflux with a combination of proton pump inhibitor and Gaviscon Advance: how we do it. *Clin Otolaryngol* 2011; 36 (6): 583–7. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2011.02394.x
77. Coyle C, Crawford G, Wilkinson J et al. Randomised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with breakthrough symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45 (12): 1524–33. DOI: 10.1111/apt.14064
78. Hampson FC, Farndale A, Strugala V et al. Alginate rafts and their characterisation. *Int J Pharm* 2005; 294: 137–47. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.01.036
79. Tran T, Lowry A, El-Serag H. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (2): 143–53. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03135.x
80. Hampson FC, Jolliffe IG, Bakhtyari A et al. Alginate-antacid combinations: raft formation and gastric retention studies. *Drug Dev Ind Pharm* 2010; 36: 614–23. DOI: 10.3109/03639040903388290
81. Успенский Ю.П., Барышников А.В., Белоусова Л.Н. Использование альгинатов при разных вариантах изжоги. *Consilium Medicum*. 2014; 2: 43–6. <http://elibrary.ru/item.asp?id=22824128> [Uspenskii Yu.P., Baryshnikova N.V., Belousova L.N. Use of alginates for different types of heartburn. *Consilium Medicum*. 2014; 2: 43–6. <http://elibrary.ru/item.asp?id=22824128> (in Russian).]
82. Kwiatek MA, Roman S, Fareeduddin A et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 59–66. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04678.x
83. Detmar PW, Hampson FC, Taubel J et al. The suppression of gastro-oesophageal reflux by alginates. *Int J Clin Pract*. 2007; 61 (10): 1654–62. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01524.x
84. Детмар У., Хэмпсон Ф.Ч., Таубел Д. и др. Подавление гастроэзофагеального рефлюкса при помощи альгинатов. *Рус. мед. журн*. 2008; 2: 83–6. <https://gastroscan.ru/literature/authors/2549> [Detmar PW, Hampson FC, Taubel J. The suppression of gastro-oesophageal reflux by alginates. The suppression of gastro-oesophageal reflux by alginates. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (10): 1654–62 (in Russian).]
85. Thomas E, Wade A, Crawford G et al. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) – a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 595–602. DOI: 10.1111/apt.12640
86. Uzan M, Uzan S, Sureau C, Richard-Berthe C. Heartburn and regurgitation in pregnancy. Efficacy and innocuousness of treatment with Gaviscon suspension. *Revue Francaise de Gynecologie et d'Obstetrique* 1988; 83 (7–9): 569–72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2848305/>
87. Hutt HJ, Tauber O, Flach D. Gaviscon in the treatment of reflux disease. Results of an observational study. *Fortschritte der Medizin* 1990; 108: 598–600. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2258131/>
88. Lindow SW, Regnell P, Sykes J, Little S. An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy. *Int J Clin Pract* 2003; 57 (3): 175–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12723718/>
89. Strugala V, Bassin J, Swales VS et al. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 2012: 481870. DOI: 10.5402/2012/481870
90. Васильев Ю.В. Гевискон как производное альгинатов в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рус. мед. журн*. 2012; 5: 800–2. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17854506> [Vasil'ev Yu.V. Geviskon kak proizvodnoe alginatov v terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *RMJ*. 2012; 5: 800–2. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17854506> (in Russian).]
91. Бутов М., Масленникова Е., Кузнецов П. Альгинат гевискон форте в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Врач*. 2009; 5: 73–5. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12415698> [Butov M., Maslennikova E., Kuznetsov P. Gaviscon alginate forte in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Doctor*. 2009; 5: 73–5. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12415698> (in Russian).]
92. Онучина Е.В., Брикова С.И., Цуканов В.В. Использование препарата гевискон для купирования симптоматики пищеводных, внепищеводных синдромов и функциональной диспепсии у больных ГЭРБ пожилого и старческого возраста. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2010; 10: 80–6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15247112> [Onuchina E.V., Brikova S.I., Tsukanov V.V. Ispol'zovanie preparata geviskon dlia kupirovaniia simptomatiki pishchevodnykh, vnepishchevodnykh sindromov i funktsional'noi dispepsii u bol'nykh GERB pozhilogo i starchyesкого vozrasta. *Exp Clin Gastroenterol*. 2010; 10: 80–6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15247112> (in Russian).]
93. Пахомова И.Г., Успенский Ю.П., Павлова Е.Ю. Перспективы использования препарата гевискон форте в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и НПВП-индуцированных поражений пищевода. *Consilium Medicum*. 2011; 2: 13–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21256356> [Pakhomova I.G., Uspenskii Yu.P., Pavlova E.Yu. Prospects for the use of Gaviscon forte in the treatment of gastroesophageal reflux disease and NSAID-induced lesions of the esophagus. *Consilium Medicum*. 2011; 2: 13–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21256356> (in Russian).]
94. Звенигородская Л.А., Чурикова А.А. Особенности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при ишемической болезни сердца. *Эффективная фармакотерапия*. 2012; 27: 22–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21807065> [Zvenigorodskaya L.A., Churikova A.A. Osobennosti terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni pri ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Effect Pharmacother*. 2012; 27: 22–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21807065> (in Russian).]
95. Булгаков С.А. Гевискон при изжоге, обусловленной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). *Фарматека*. 2011; 20: 54–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17271340> [Bulgakov S.A. Gaviscon for the treatment of heartburn attributable to gastroesophageal reflux disease. *Farmateka*. 2011; 20: 54–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17271340> (in Russian).]
96. Калягин А.Н., Аснер Т.В. Гевискон в ведении больных с внепищеводными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2013; 1: 14–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21256395>

- [Kaliagin A.N., Asner T.V. Gaviscon in the management of patients with extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2013; 1: 14–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21256395> (in Russian).]
97. Гришечкина И.А., Лисняк М.В., Трухан Д.И. и др. Симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и беременность. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015; 7: 152–53. <https://elibrary.ru/item.asp?id=23488979> [Grishechkina I.A., Lisniak M.V., Trukhan D.I. et al. Simptomy gastroezofageal'noi refliuksnoi bolezni i beremennost. *Int J Exp Edu*. 2015; 7: 152–53. <https://elibrary.ru/item.asp?id=23488979> (in Russian).]
98. Аникин Г.С. Место альгинатов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2015; 1: 36–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23454653> [Anikin G.S. The role of alginates in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. *Consilium Medicum*. 2015; 1: 36–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23454653> (in Russian).]
99. Трухан Д.И., Гришечкина И.А. Терапия изжоги беременных: фокус на альгинаты. *Consilium Medicum*. 2016; 6: 29–34. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27348305> [Trukhan D.I., Grishechkina I.A. Heartburn pregnant therapy: focus on alginate. *Consilium Medicum*. 2016; 6: 29–34. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27348305> (in Russian).]
100. Пахомова И.Г., Зиновьева Е.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у полиморбидного пациента: особенности терапии. *ПМЖ*. 2017; 10: 760–4. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30282554> [Pakhomova I.G., Zinovieva E.N. Gastroesophageal reflux disease in a polymorbid patient: features of therapy. *RMZh*. 2017; 10: 760–4. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30282554> (in Russian).]
101. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ et al. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (12): 1585–91. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.046

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Трухан Дмитрий Иванович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru); ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Чусова Наталья Андреевна** – клин. ординатор каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: [natchusova2@list.ru](mailto:natchusova2@list.ru); ORCID: 0000-0003-3401-3267

**Дрокина Ольга Васильевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: [amans@bk.ru](mailto:amans@bk.ru); ORCID: 0000-0002-3637-3146

**Dmitry I. Trukhan** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru); ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Natalia A. Chusova** – Clinical Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: [natchusova2@list.ru](mailto:natchusova2@list.ru); ORCID: 0000-0003-3401-3267

**Olga V. Drokina** – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: [amans@bk.ru](mailto:amans@bk.ru); ORCID: 0000-0002-3637-3146

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

28 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

# ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2021 / 05.04 - 08.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru). Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)

# Эндоскопическое стентирование при злокачественных респираторно-дигестивных фистулах

А.И. Иванов<sup>1,2</sup>, В.А. Попов<sup>3,1,3</sup>, М.В. Бурмистров<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

<sup>3</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

✉lyapac@mail.ru

## Аннотация

В работе представлен обзор зарубежной литературы на современном этапе по применению эндоскопического стентирования трахеи и пищевода при злокачественных респираторно-дигестивных свищах. На базе данных зарубежной литературы, демонстрирующей эффективность стентирования, изложены показания и противопоказания при стентировании, подходы по выбору стента, а также проанализированы преимущества, недостатки, частота возможных осложнений и эндоскопические методы их устранения. В условиях ограниченной продолжительности жизни больные со злокачественными свищами нуждаются в своевременном и эффективном выборе паллиативной помощи, которая восстанавливает проходимость пищевода, герметизирует фистулу и повышает качество жизни. Стентирование при данной патологии является оптимальным методом выбора. По причине ограниченности доступной отечественной информации и с учетом редкости возникновения злокачественных эзофагореспираторных фистул в данной работе обобщен зарубежный опыт.

**Ключевые слова:** эзофагореспираторный свищ, рак пищевода, стентирование.

**Для цитирования:** Иванов А.И., Попов В.А., Бурмистров М.В. Эндоскопическое стентирование при злокачественных респираторно-дигестивных фистулах. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 53–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200484

Review

## Endoscopic stenting for malignant respiratory-digestive fistulas

Aleksej I. Ivanov<sup>1,2</sup>, Vladimir A. Popov<sup>3,1,3</sup>, Mihail V. Burmistrov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy – branch Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Republican Cancer Center, Kazan, Russia;

<sup>3</sup>Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

✉lyapac@mail.ru

## Abstract

The paper presents a review of foreign literature at the present stage on the use of endoscopic stenting of the trachea and esophagus in malignant respiratory-digestive fistulas. Based on the data of foreign literature demonstrating the effectiveness of stenting, indications and contraindications for stenting, approaches for choosing a stent are presented, as well as the advantages, disadvantages, frequency of possible complications and endoscopic methods for their elimination. In conditions of limited life expectancy, patients with malignant fistulas need timely and effective choice of palliative care, which restores the patency of the esophagus, seals the fistula and improves the quality of life. Stenting with this pathology is the optimal method of choice. Due to the limited availability of internal information, given the rarity of the occurrence of malignant esophago-respiratory fistulas, the foreign experience was generalized in this work.

**Key words:** respiratory-digestive fistula, esophageal carcinoma, stenting.

**For citation:** Ivanov A.I., Popov V.A., Burmistrov M.V. Endoscopic stenting for malignant respiratory-digestive fistulas. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 53–56. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200484

Более 70% всех случаев злокачественных свищей возникает у пациентов с распространенным раком пищевода. Эзофагореспираторные свищи (ЭСР) развиваются у 0,2–5% больных раком пищевода [1] и 1% больных раком легкого [2, 3]. Наиболее частым местом расположения ЭСР является трахея (52–57%), за ней следуют бронхи (37–40%) и паренхима легких (3–11%) [2, 4, 5]. Частота их возникновения при неоперабельном раке пищевода увеличилась за последние 30 лет более чем на 10%, что обусловлено более широким применением современных методов лечения, таких как химиолучевая терапия и стентирование при стенозирующих злокачественных образованиях пищевода [6].

Распространенный рак пищевода поражает всю стенку пищевода, и, поскольку передние стенки верхней и средней трети пищевода примыкают к трахее и задней стенке левого главного бронха, дальнейшая инвазия в дыхательные структуры вызывает ишемический некроз тканей, и формируются патологические фистулы [7, 8]. Более 90% больных со злокачественными ЭСР умирают от легочной инфекции [9]. Соматический статус этой группы пациентов характеризуется тяжелым общим состоянием, рецидивирующей аспирационной пневмонией и прогрессирующей кахексией [10].

Стентирование пищевода на сегодняшний день является «золотым стандартом» устранения злокачественной дисфагии, вызванной распространенным раком пищевода. Однако следует учитывать, что нахождение стента в просвете изме-

ненного опухолевым процессом пищевода может при определенной ситуации стать причиной развития ЭРС. N. Bethge и соавт. [11] сообщили о возникновении клеточного некроза и фиброза в ткани находящегося под давлением стента, что указывает на то, что появление свищей связано с тканевой ишемией и дальнейшим некрозом. К возникновению свищей после стентирования при злокачественной обструкции пищевода относится широкий ряд различных факторов. Из них лучевая терапия – наиболее важный фактор риска, способствующий возникновению ЭРС после стентирования. Исследования продемонстрировали [11], что лучевая терапия уменьшает эластичность и перфузию ткани между пищеводом и трахеей и тем самым увеличивает тенденцию некроза из-за повышенного давления на ткань. Риск возникновения фистул у таких пациентов в 9,4 раза выше, чем у пациентов, не получавших лучевую терапию [12]. Сама лучевая терапия может способствовать возникновению ЭРС [13]. Степень злокачественности заболевания является важным фактором, способствующим возникновению свища после установки стента [14]. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет также могут снизить перфузию тканей и способствовать появлению ЭРС [12]. Применение адьювантной химиотерапии остается спорным, так как некоторые сообщения демонстрируют прогрессирование заболевания с развитием свища [15–17]. Y. Naitai и соавт. [17] информируют о средней продолжительности жизни, которая составляет 103 дня.

Продолжительность жизни выше у пациентов, которые получали адьювантную терапию. Другие авторы сообщают, что химиотерапия плохой прогностический фактор выживаемости у таких больных [14].

Целью паллиативного лечения у этих больных являются как восстановление проходимости пищевода и дыхательных путей, так и надежная герметизация фистулы, препятствующая аспирации пищеводного содержимого в бронхиальное дерево [10]. Многим пациентам из этой тяжелой категории назначается антибиотикотерапия в сочетании с нутритивной поддержкой, включающая питание через гастростому или еюностому, либо парентеральное питание, однако продолжительность жизни при этом измеряется в неделях [18–20]. Объемная хирургическая операция часто неосуществима или связана с высокими показателями осложнений (до 40%) и смертности (до 14%) [5, 18, 21, 22]. Хирургические методы коррекции, такие как «выключение» пищевода выше и ниже фистулы с наложением эзофагостомы и гастростомы, показали, что результат не превосходит 30-дневной продолжительности жизни [18]. Более многообещающие результаты достигнуты такими объемными хирургическими операциями, как экстирпация пищевода с пластикой желудочным «стеблем» или толстокишечным трансплантатом с циркулярной резекцией трахеи [18, 23, 24]. Однако эти операции показаны только очень ограниченному числу пациентов, поскольку несут за собой высокую частоту тяжелых осложнений [24]. Таким образом, хирургическое лечение применимо для больших свищей у больных, способных перенести операцию [25].

Чтобы избежать объемной и травматичной операции у ослабленных пациентов, имплантация пищеводных протезов предложена как менее инвазивный метод для закрытия злокачественных ЭРС [4, 26, 27]. До внедрения в широкую практику современных стентов данная задача решалась путем интубации вслепую пищеводного протеза пероральным путем либо путем ретроградного вытягивания трубки через гастростому [4]. Тем не менее эта процедура также связана с серьезными осложнениями, такими как кровотечение и перфорация, вызванные прохождением жесткой пластиковой трубки через пораженный опухолью пищевод. Поэтому вариант наложения гастростомы или еюностомы стал окончательным выбором паллиативной помощи при злокачественных ЭРС до эпохи стентирования [19, 28–31]. С появлением современной интервенционной эндоскопии эти методы утратили свою актуальность и заменены эндоскопической имплантацией саморасширяющихся металлических пищеводных стентов (SEMS) [32]. Они стали основой паллиативной терапии ЭРС с момента их внедрения в начале 1990-х годов [9].

Ретроспективные исследования показали, что частота успешных имплантаций SEMS у пациентов со злокачественными ЭРС составляет 70–100% [8, 32–36]. Различные исследования показывают, что стентирование при этом тяжелом осложнении может продлить выживаемость на несколько месяцев [14, 18, 20, 36]. Здесь очевидными преимуществами являются доступность и относительная простота протезирования пищевода. Кроме того, достигается немедленное разобщение фистулы между дыхательными путями и пищеводом, вследствие чего прекращается дальнейшее легочное инфицирование. В дополнение к этому имеющийся стеноз пищевода одновременно корректируется с помощью имплантации стента, что приводит к немедленному облегчению симптомов дисфагии [7, 32]. Несомненным преимуществом также является то, что стент проводят через специальную систему доставки, которая имеет небольшой диаметр, что намного безопаснее, чем прохождение жесткой трубки через весь пищевод [37]. Злокачественная стриктура в просвете пищевода при этом служит своего рода якорем для стента, обеспечивая тем самым тесный контакт и фиксацию между стентом и стенкой пищевода, что минимизирует риски миграции и плотно герметизирует

фистулу. Наиболее распространенная локализация ЭРС, которая образуется в средней трети пищевода [19, 36, 38], позволяет операторам выбрать самый оптимальный стент, чтобы безопасно и надежно закрыть края фистулы с проксимального и дистального края [6]. На сегодняшний день все чаще в практике применяется установка стента под видеоскопическим контролем, основными преимуществами которого считаются непосредственный визуальный контроль, простота в имплантации, высокая частота успеха, исключение рентгеновского излучения, своевременное лечение интраоперационного кровотечения и репозиционирование стента при неудачном раскрытии. Кроме этого, с целью надежной фиксации и герметизации свища используют рентгенологический контроль с контрастированием после имплантации. Технические трудности при установке пищеводных стентов возникают тогда, когда эндоскопический доступ к свищу затруднен проксимальной стриктурой, которая располагается выше свища, или когда ЭРС расположен высоко в шейном отделе пищевода, что затрудняет стентирование из-за верхнего пищеводного сфинктера и риска компрессии дыхательных путей на этом уровне [39].

В целом частота осложнений, связанных с процедурой, колеблется от 0 до 27%, частота летальности – от 0 до 12% [9]. К основным осложнениям, связанным со стентированием пищевода, относятся миграция стента, перфорация пищевода, непроходимость, связанная с рубцовым стенозом у края стента или продолженного роста опухоли [34, 35, 40, 41]. Грануляционный стеноз чаще возникает через 3 мес на обоих концах стента и нуждается в коррекции [9]. Наиболее распространенными осложнениями после процедуры стентирования является миграция стента. Она встречается у 4–15% больных со злокачественными ЭРС [7, 20, 34, 42–46].

Естественно, выживаемость больных со злокачественными ЭРС после стентирования пищевода и/или дыхательных путей зависит от надежности закрытия свища. Если соприкосновение между свищем и стентом герметично и легочная инфекция отсутствует, качество и продолжительность жизни больных значительно улучшаются. Различные исследования показали, что качество жизни таких больных было достоверно лучше, чем в контрольной группе пациентов, у которых методом выбора паллиативного лечения являлась гастростомия [28, 47]. В ряде исследований сообщалось о среднем показателе выживаемости в 3–4 мес в группе с имплантированными стентами, который был значительно выше, чем у пациентов после наложения стом [36, 47].

Частота рецидивов ЭРС вне зависимости от временных интервалов регистрируется в широком диапазоне 0–35% [10]. Следует отметить, что часто у больных после неудачного стентирования ЭРС и у лиц с развитием ЭРС после стентирования злокачественной обструкции пищевода наблюдаются неспецифические респираторные и пищеводные осложнения [12]. Учитывая это, в случае успешной имплантации некоторые авторы рекомендуют повторные контрольные эзофагоскопии и рентгеноскопии через 1 нед после установки, а затем через каждые 1–2 мес после имплантации стента с учетом состояния больного [32]. Другие авторы рекомендуют проводить эзофагоскопию не реже одного раза в неделю после постановки диагноза для своевременного устранения возможных осложнений [9]. Рецидивы могут быть связаны с прогрессированием злокачественного заболевания и ее распадом, однако факторы риска до конца не изучены [7, 10, 34, 45]. В течение 1-й недели частота неполного закрытия фистулы отмечается приблизительно в 12% случаев у пациентов с имплантированными стентами. Основной причиной является формирование «феномена воронки» – наличия пространства между стентом и стенкой пищевода вследствие неполного раскрытия проксимального края стента [7]. В таких случаях выполняют замену стента или стентирование по методике «стент в стент» [7, 34, 44, 48]. Однако попытки репозиции стента или рестентирование в

данной ситуации оказываются не всегда эффективны [44]. По данным некоторых исследований о разгерметизации свища в течение месяца сообщается в 10–30% случаев после первоначального успешного стентирования [49].

В ряде случаев одного только размещения пищевода стента может быть недостаточно. Исследования показали, что иногда свищ не удается разобщить после нескольких попыток стентирования. Европейская ассоциация гастроинтестинальной эндоскопии рекомендует в первую очередь имплантацию SEMS у больных с ЭРС с двойным стентированием в качестве рассматривания, если пищеводные SEMS не герметизируют свищ [47]. В этих случаях следует рассматривать трахеальные стенты [9]. Другими показаниями имплантации трахеальных стентов являются следующие ситуации: сдавление пищевода извне либо наличие стеноза трахеи в сочетании со стенозом пищевода, так как они могут привести к прогрессированию стеноза дыхательных путей и последующей дыхательной недостаточности. В этих случаях стентирование дыхательных путей должно быть выполнено первым этапом и сопровождаться стентированием пищевода. При ЭРС, возникающих вследствие стентирования пищевода, также осуществляют стентирование дыхательных путей, а затем – размещение нового пищевода стента. Стентирование пищевода у пациентов с огромной фистулой, диаметр которой превышает 20 мм, также не является эффективным. Кроме того, стент имеет большую вероятность мигрировать в просвет трахеи, поэтому в этой ситуации также должно рассматриваться стентирование как трахеи, так и пищевода. Чтобы избежать смещения стента, верхний край пищевода стента должен быть расположен выше верхнего края стента дыхательных путей [46]. У эзофаготрахеальных фистул с наличием стеноза только трахеи следует рассматривать возможность установки только трахеального стента [7, 35, 40]. Другими показаниями стентирования дыхательных путей без стентирования пищевода при ЭРС являются следующие ситуации: ЭРС находится в шейном отделе пищевода, в особенности те свищи, которые расположены вблизи устья пищевода, поскольку тогда возникают болевой синдром и риск аспирационной пневмонии; случаи, в которых дистальный конец фистулы полностью перекрывает просвет пищевода, и направляющий проводник не может быть погружен в полость желудка.

Имплантация трахеальных стентов имеет схожий алгоритм и выполняется с помощью ригидных бронхоскопов. Из основных моментов следует учитывать, что стент должен охватывать не менее 20 мм за пределами очага опухолевого поражения и покрывать более 20 мм проксимального и дистального краев свища. Диаметр стента зависит от внутреннего диаметра нормальных дыхательных путей. Стент должен быть на 10–20% больше в диаметре, чем просвет дыхательных путей, прилегающих к отверстию свища. Чтобы избежать смещения стента, около 5 мм как верхних, так и нижних краев стента должны быть непокрытыми [46]. В ситуациях, когда фистула располагается в близости зоны бифуркации трахеи, необходима имплантация Y-образных стентов [43, 47, 50, 51]. Имплантация таких стентов технически более сложна, но эти стенты хорошо переносятся пациентами, даже при длительном нахождении их в просвете дыхательных путей [43, 50]. Частота возникновения боли в грудной клетке после имплантации пищеводных стентов диагностируется в 5–50% [52]. Кроме того, частота миграции таких стентов может достигать до 40% [53, 54]. Послеоперационное ведение и регулярное наблюдение следует проводить независимо от того, установлен ли стент дыхательных путей или пищевода. Грануляции часто появляются уже через месяц, в связи с этим диагностическая бронхоскопия должна осуществляться ежемесячно в течение 3 мес.

По данным литературы, эффективность двойного стентирования составляет от 75 до 100% [20, 22, 28, 42, 55–58]. L. Freitag и соавт. сравнивали эффективность двойного (пищевод-

ного и дыхательных путей) и одностороннего стентирования (только дыхательных путей) и пришли к выводу, что выживаемость достоверно выше у пациентов в группе двойного стентирования – 110 дней против 24 дней [55]. Однако необходимо помнить, что двойное стентирование несет в себе риск некроза вследствие ишемии тканей, которая обусловлена механическим трением обеих стентов и избыточным давлением на стенки пищевода и трахеи, что может привести к расширению свища и с течением времени к возможному смертельному кровотечению. Поэтому следует учитывать расположение свища и его отношение к кровеносным сосудам, и стент следует ставить с осторожностью, когда свищ находится слишком близко к крупным сосудам [9].

## Заключение

Таким образом, злокачественные свищи являются серьезной и актуальной проблемой онкологической службы. На фоне ограниченной продолжительности жизни больные со злокачественными свищами нуждаются в своевременном и эффективном выборе паллиативной помощи с хорошими показателями качества жизни. Стентирование при данной патологии – оптимальный метод выбора. Однако при этом следует учитывать особенности каждого пациента и предпринять наиболее эффективный алгоритм имплантации с учетом показаний, моделей стентов, предшествующих и возможных методов лечения. Необходимо проводить динамическое наблюдение за больными после стентирования с целью профилактики и своевременного разрешения возможных осложнений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

- Marczyński W, Pająk M, Komandowska T et al. Self-expandable metallic stents in oesophago-respiratory fistulas treatment in neoplasms – case reports and literature review. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83: 303–6. DOI: 10.5603/PIAP.2015.0050
- Martini N, Goodner JT, D'Angio GJ, Beattie EJ. Tracheoesophageal fistula due to cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970; 59: 319–24. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)42464-1
- Balazs A, Galambos Z, Kupcsulik PK. Characteristics of esophagorespiratory fistulas resulting from esophageal cancers: A single-center study on 243 cases in a 20-year period. *World J Surg* 2009; 33: 994–1001. DOI: 10.1007/s00268-009-9988-3
- Angorn IB. Intubation in the treatment of carcinoma of the esophagus. *World J Surg* 1981; 5: 535–41. DOI: 10.1007/BF01655006
- Duranceau A, Jamieson GG. Malignant tracheoesophageal fistula. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 346–54. DOI: 10.1016/S0003-4975(10)60745-x
- Hürting M, Herber SC. Treatment of malignant tracheoesophageal fistula. *Thorac Surg Clin* 2014; 24: 117–27. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2013.09.006
- Shin JH, Song HY, Ko GY et al. Esophagorespiratory fistula: Long-term results of palliative treatment with covered expandable metallic stents in 61 patients. *Radiology* 2004; 232: 252–9. DOI: 10.1148/radiol.2321030733
- Murthy S, Gonzalez-Stawinski GV, Rozas MS et al. Palliation of malignant aerodigestive fistulae with self-expanding metallic stents. *Dis. Esophagus* 2007; 20: 386–9. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00689.x
- Wang H, Ke M, Li W et al. Chinese expert consensus on diagnosis and management of acquired respiratory-digestive tract fistulas. *Thorac Cancer* 2018; 9 (11): 1544–55. DOI: 10.1111/1759-7714.12856
- Włodarczyk JR, Kuźdał J. Safety and efficacy of airway stenting in patients with malignant oesophago-airway fistula. *J Thorac Dis* 2018; 10 (5): 2731–9. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.19
- Bethge N, Sommer A, Gross U et al. Human tissue responses to metal stents implanted in vivo for the palliation of malignant stenoses. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 596–602. DOI: 10.1016/S0016-5107(96)70198-0
- Bick BL, Song LM, Buttar NS et al. Stent-associated esophagorespiratory fistulas: incidence and risk factors. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 181–9. DOI: 10.1016/j.gie.2012.10.004
- Kinsman KJ, Degregorio BT, Katon RM et al. Prior radiation and chemotherapy increase the risk of life-threatening complications after insertion of metallic stents for esophagogastric malignancy. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 196–203. DOI: 10.1016/S0016-5107(96)70315-2
- Herth FJ, Peter S, Baty F et al. Combined airway and oesophageal stenting in malignant airway-oesophageal fistulas: a prospective study. *Eur Respir J* 2010; 36: 1370–4. DOI: 10.1183/09031936.00049809

15. Nomori H, Horio H, Imazu Y et al. Double stenting for esophageal and tracheobronchial stenoses. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1803–7. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)02042-7
16. Park JY, Shin JH, Song HY et al. Airway complications after covered stent placement for malignant esophageal stricture: special reference to radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: 453–9. DOI: 10.2214/AJR.10.5780
17. Hamai Y, Hihara J, Emi M et al. Airway stenting or malignant respiratory complications in esophageal cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 1785–90.
18. Burt M, Diehl W, Martini N et al. Malignant esophagorespiratory fistula: management options and survival. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1222–8. DOI: 10.1016/0003-4975(91)90005-b
19. Choi MK, Park YH, Hong JY et al. Clinical implications of esophagorespiratory fistulae in patients with esophageal squamous cell carcinoma (SCCA). *Med Oncol* 2010; 27: 1234–8. DOI: 10.1007/s12032-009-9364-z
20. Chen YH, Li SH, Chiu YC et al. Comparative study of esophageal stent and feeding gastrostomy/jejunostomy for tracheoesophageal fistula caused by esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e42766. DOI: 10.1371/journal.pone.0042766
21. Davydov M, Stiliidi I, Bokhyan V et al. Surgical treatment of esophageal carcinoma complicated by fistulas. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 405–8. DOI: 10.1016/s1010-7940(01)00796-5
22. Colt HG, Meric B, Dumon JF. Double stents for carcinoma of the esophagus invading the tracheo-bronchial tree. *Gastrointest. Endosc* 1992; 38: 485–9. DOI: 10.1016/s0016-5107(92)70482-9
23. DeMeester TR, Johansson KE, Franze I et al. Indications, surgical technique, and long-term functional results of colon interposition or bypass. *Ann Surg* 1988; 208: 460–74. DOI: 10.1097/00000658-198810000-00008
24. Postlethwait RW, Sealy WC, Dillon ML et al. Colon interposition for esophageal substitution. *Ann Thorac Surg* 1971; 12: 89–109. DOI: 10.1016/S0003-4975(10)65099-0
25. Lenz CJ, Bick BL, Katzka D et al. Esophagorespiratory Fistulas: Survival and Outcomes of Treatment. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 131–6. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000751
26. Hegarty MM, Angorn IB, Bryner JV et al. Pulsion intubation for palliation of carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1977; 64: 160–5. DOI: 10.1002/bjs.1800640304
27. Angorn IB, Hegarty MM. Palliative pulsion intubation in oesophageal carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl* 1979; 61: 212–4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2492764/>
28. Hu Y, Zhao YF, Chen LQ et al. Comparative study of different treatments for malignant tracheoesophageal/bronchoesophageal fistulae. *Dis Esophagus* 2009; 22: 526–31. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2009.00950.x
29. Margolis M, Alexander P, Trachiotis GD et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy before multimodality therapy in patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1694–7; discussion 1697–8. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)04890-7
30. Spivak H, Kataraya K, Lo AY et al. Malignant tracheo-esophageal fistula: use of esophageal endoprosthesis. *J Surg Oncol* 1996; 63: 65–70. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9098(199609)63:1
31. Lolley DM, Ray JF, Ransdell HT et al. Management of malignant esophagorespiratory fistula. *Ann Thorac Surg* 1978; 25: 516–20. DOI: 10.1016/S0003-4975(10)63600-4
32. Shin JH, Kim JH, Song HY. Interventional management of esophagorespiratory fistula. *Korean J Radiol* 2010; 11: 133–40. DOI: 10.3348/kjr.2010.11.2.133
33. Abadal JM, Echenagusia A, Simo G et al. Treatment of malignant esophagorespiratory fistulas with covered stents. *Abdom Imaging* 2001; 26: 565–9. DOI: 10.1007/s002610000193
34. Saxon RR, Barton RE, Katon RM et al. Treatment of malignant esophageal obstructions with covered metallic Z stents: Long-term results in 52 patients. *J Vasc Interv Radiol* 1995; 6: 747–54. DOI: 10.1016/s1051-0443(95)71180-0
35. Kishi K, Nakao T, Goto H et al. A fast placement technique for covered tracheobronchial stents in patients with complicated esophagorespiratory fistulas. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 485–9. DOI: 10.1007/s00270-003-0203-x
36. Balazs A, Kupcsulik PK, Galambos Z. Esophagorespiratory fistulas of tumorous origin. Non-operative management of 264 cases in a 20-year period. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 1103–7. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.06.025
37. Schweigert M, Posada-González M, Dubecz A et al. Recurrent oesophageal cancer complicated by tracheo-oesophageal fistula: improved palliation by means of parallel tracheal and oesophageal stenting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18 (2): 190–6. DOI: 10.1093/icvts/iv4466
38. Raijman I, Siddique I, Ajani J et al. Palliation of malignant dysphagia and fistulae with coated expandable metal stents: experience with 101 patients. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 172–9. DOI: 10.1016/s0016-5107(98)70159-2
39. Chaddha U, Hogarth DK, Murgu S. Perspective on airway stenting in inoperable patients with tracheoesophageal fistula after curative-intent treatment for esophageal cancer. *J Thorac Dis* 2019; 11 (5): 2165–74. DOI: 10.21037/jtd.2018.12.128
40. Nam DH, Shin JH, Song HY et al. Malignant esophageal-tracheobronchial strictures: Parallel placement of covered retrievable expandable nitinol stents. *Acta Radiol* 2006; 47: 3–9. DOI: 10.1080/02841850500334989
41. Binkert CA, Petersen BD. Two fatal complications after parallel tracheal-esophageal stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002; 25: 144–7. DOI: 10.1007/s00270-001-0088-5
42. Sharma P, Kozarek R. Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Role of esophageal stents in benign and malignant diseases. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 258–73. DOI: 10.1038/ajg.2009.684
43. Mijazawa T, Yamakido M, Ikeda S et al. Implantation of ultraflex nitinol stents in malignant tracheobronchial stenoses. *Chest* 2000; 118: 959–65. DOI: 10.1378/chest.118.4.959
44. Wang MQ, Sze DY, Wang ZP et al. Delayed complications after esophageal stent placement for treatment of malignant esophageal obstructions and esophagorespiratory fistulas. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 465–74. DOI: 10.1016/s1051-0443(07)61886-7
45. Saxon RR, Morrison KE, Lakin PC et al. Malignant esophageal obstruction and esophagorespiratory fistula: palliation with a polyethylene-covered Z-stent. *Radiology* 1997; 202: 349–54. DOI: 10.1148/radiology.202.2.9015055
46. Ke M, Wu X, Zeng J. The treatment strategy for tracheoesophageal fistula. *J Thorac Dis* 2015; 7: S389–97. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.11
47. Spaander MC, Baron TH, Siersema PD et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016; 48: 939–48. DOI: 10.1055/s-0042-114210
48. Devière J, Quarre JP, Love J et al. Self-expandable stent and injection of tissue adhesive for malignant bronchoesophageal fistula. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 508–10. DOI: 10.1016/s0016-5107(94)70226-8
49. Lutz F. Treatment of airway esophageal fistulas. Principles and Practice of Interventional Pulmonology. Springer, New York; 2013; p. 421–34. DOI: 10.1007/978-1-4614-4292-9\_41
50. Dumon JF. A dedicated tracheobronchial stent. *Chest* 1990; 97: 328–32. DOI: 10.1378/chest.97.2.328
51. Stephens KE, Wood DE. Bronchoscopic management of central airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 289–96. DOI: 10.1016/S0022-5223(00)70184-X
52. Kujawski K, Stasiak M, Rysz J. The evaluation of esophageal stenting complications in palliative treatment of dysphagia related to esophageal cancer. *Med Sci Monit* 2012; 18: CR323–CR329. DOI: 10.12659/MSM.882739
53. Suzuki T, Siddiqui A, Taylor LJ et al. Clinical outcomes, efficacy, and adverse events in patients undergoing esophageal stent placement for benign indications. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 373–8. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000500
54. Dasari BV, Neely D, Kennedy A et al. The role of esophageal stents in the management of esophageal anastomotic leaks and benign esophageal perforations. *Ann Surg* 2014; 259: 852–60. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000564
55. Freitag L, Tekolf E, Steveling H et al. Management of malignant esophagotracheal fistulas with airway stenting and double stenting. *Chest* 1996; 110: 1155–60. DOI: 10.1378/chest.110.5.1155
56. Rodriguez AN, Diaz-Jimenez JP. Malignant respiratory-digestive fistulas. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 329–33. DOI: 10.1097/MCP.0b013e318193390de8
57. Van Heel NC, Haringsma J, Spaander MC et al. Esophageal stents for the palliation of malignant dysphagia and fistula recurrence after esophagectomy. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 249–54. DOI: 10.1016/j.gie.2010.01.070
58. Bergquist H, Wenger U, Johnsson E et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus* 2005; 18: 131–9. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2005.00467.x

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Иванов Алексей Игоревич** – канд. мед. наук, доц. каф. эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием эндоскопии ГАУЗ РКВД. E-mail: a.i.ivanov@inbox.ru

**Попов Владимир Альбертович** – аспирант каф. эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-эндоскопист отд-ния эндоскопии ГАУЗ РКБ. E-mail: lyapac@mail.ru

**Бурмистров Михаил Владимирович** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. глав. врача ГАУЗ РКБ по медицинской работе. E-mail: burma71@mail.ru

**Aleksej I. Ivanov** – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical Academy – branch Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Republican Cancer Center. E-mail: a.i.ivanov@inbox.ru

**Vladimir A. Popov** – Graduate Student, Kazan State Medical Academy – branch Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Republican Clinical Hospital. E-mail: lyapac@mail.ru

**Mikhail V. Burmistrov** – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy – branch Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Republican Clinical Hospital. E-mail: burma71@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.07.2020

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 21.12.2020

# Важность контроля гликемии у больных с ранними формами нарушения углеводного обмена в целях профилактики сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии

И.И. Кочергина✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия  
✉kii7@yandex.ru

## Аннотация

В статье представлены данные о распространенности сахарного диабета (СД) и предиабета; о высокой сочетаемости СД и сердечно-сосудистой патологии; о высокой смертности среди больных СД и ишемической болезнью сердца при наличии как острых, так и хронических сердечно-сосудистых осложнений; о важной роли глюкозо- и липотоксичности в прогрессировании нарушений углеводного обмена от стадии предиабета до СД 2-го типа, о роли гипергликемии в развитии инсулинорезистентности, атеросклероза, гипертензии, патологии печени, почек, эндотелиальной дисфункции, о роли гипер- и гипогликемий в развитии острых сосудистых осложнений – инфаркта миокарда, инсульта, гангрены нижних конечностей; о защитной роли адипонектина – предиктора СД 2-го типа, о важности контроля гликемии для своевременного выявления ранних нарушений углеводного обмена – нарушения толерантности к глюкозе и нарушения гликемии натощак; о роли метформина в профилактике прогрессирования предиабета до СД 2-го типа и кардиальной патологии, о глюко- и кардиопротективной роли современных сахароснижающих препаратов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, контроль гликемии, сердечно-сосудистые осложнения.

**Для цитирования:** Кочергина И.И. Важность контроля гликемии у больных с ранними формами нарушения углеводного обмена в целях профилактики сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 57–62. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200191

Review

## The importance of glycemic control in patients with early forms of carbohydrate metabolism disorders in order to prevent type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology

Irina I. Kochergina✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
✉kii7@yandex.ru

## Abstract

The article presents data on the prevalence of diabetes and prediabetes; the high compatibility of diabetes mellitus and cardiovascular pathology; high mortality among patients with diabetes mellitus and coronary heart disease, in the presence of both acute and chronic cardiovascular complications; on the important role of glucose- and lipotoxicity in the progression of carbohydrate metabolism from prediabetes to type 2 diabetes mellitus, the role of hyperglycemia in the development of insulin resistance, atherosclerosis, hypertension, liver, kidney, endothelial dysfunction, the role of hyper- and hypoglycemia in the development of acute vascular complications – myocardial infarction, stroke, gangrene of the lower extremities; on the protective role of adiponectin – a predictor of type 2 diabetes mellitus, on the importance of glycemic control for the timely detection of early disorders of carbohydrate metabolism – impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose; on the role of metformin in the prevention of progression of prediabetes to type 2 diabetes and cardiac pathology; on the gluco- and cardioprotective role of modern sugar-lowering drugs.

**Key words:** diabetes mellitus, early carbohydrate metabolic disorders, glycemic control, cardiovascular complications.

**For citation:** Kochergina I.I. The importance of glycemic control in patients with early forms of carbohydrate metabolism disorders in order to prevent type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 57–62. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200191

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний в мире, его быстрый рост назвали неинфекционной эпидемией. В настоящее время число больных СД на Земле превысило 425 млн человек, причем оно непрерывно увеличивается [1], составляя 6–7%. Кроме того, примерно 1/2 от этого числа людей не знают о своем заболевании и не получают медицинской помощи. По прогнозам Международной диабетической федерации к 2045 г. число больных СД превысит 629 млн человек [1].

СД опасен развитием кардиальной патологии и достаточно высокой смертностью. Ежегодно от СД и его осложнений в мире погибают 5 млн человек. Смертность от СД и его осложнений суммарно превышает смертность от рака желудка, рака молочной железы, ВИЧ-инфекции, туберкулеза и малярии. Каждые 6 с умирает 1 больной СД и связанными с ним заболеваниями [2]. Поэтому крайне важно выявлять заболевание как можно раньше и лечить его максимально эффективно, чтобы предотвратить или отсрочить развитие острых сердечно-сосудистых осложнений и снизить смертность.

Как известно, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) стоят на 1-м месте как по заболеваемости населения Земли, так и по причинам смерти. Так, заболеваемость ССЗ в Российской Федерации по данным Росстата составила в 2017 г. 35 461 800 человек, что в 3,5 раза выше заболеваемости СД, в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) составляли 7 763 700 человек, цереброваскулярные болезни – 7 078 200 человек [3–5]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. от ССЗ умерли 17,9 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. 85% этих смертей произошло в результате ИМ и инсульта [3].

В РФ, как и в других странах, наблюдается рост заболеваемости СД и ССЗ. Так, по данным Федерального регистра сахарного диабета, на окончание 2018 г. в РФ состояли на диспансерном учете в лечебных учреждениях 4 584 575 человек, что составляет 3,1% населения; из них 92% – пациенты с СД 2-го типа, 6% – пациенты с СД 1-го типа, 2% – пациенты с другими типами СД. Однако истинная распространенность СД в нашей стране значительно выше.

Как показали широкомасштабные российские эпидемиологические исследования (NATION), реальное число больных составляет 9–10 млн человек, или примерно 6% населения страны, так как выявляемость СД 2-го типа не превышает 54% [1], причем основной прирост больных СД происходит в основном за счет увеличения числа больных СД 2-го типа в старших возрастных группах населения.

В настоящее время доказано наличие генетической предрасположенности к развитию СД 2-го типа, однако до сих пор не найдены гены, ответственные за его развитие, и специфические маркеры. В семьях, где есть больные СД 2-го типа, болезнь обычно наблюдается в каждом поколении у мужчин и женщин и имеет доминантный путь наследования. Предрасположенность к СД закладывается еще до рождения, в период внутриутробного развития. Так, дети с низкой массой тела при рождении – менее 2500 г («синдром маленьких детей») или дети с избыточной массой тела при рождении – более 4500 г имеют в 7 раз больший риск развития СД и ИБС к 50–60 годам, чем дети с нормальной массой тела при рождении [2].

Подавляющее большинство больных СД 2-го типа (примерно 80%) имеют избыточную массу тела или ожирение. Различают 3 типа жировой ткани: белая, бежевая и бурая. Абсолютно здоровой жировой тканью считается бурая. Белая жировая ткань выполняет много важных функций, однако если происходит эктопия жира в поджелудочную железу, мышцы или печень, то это очень опасно. Под влиянием изменения образа жизни (ИОЖ) может запускаться процесс перехода белой жировой ткани в бежевую, т.е. процесс коричневения. В белой жировой ткани синтезируется гормон адипонектин, который участвует в регуляции уровня глюкозы и расщепления жирных кислот. Ученые считают, что развитие СД 2-го типа может быть связано с нарушением регуляции секреции этого гормона. Полагают, что адипонектин выполняет защитную функцию против гипергликемии, инсулинорезистентности и атеросклероза, регулирует чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы. Чем выше уровень адипонектина в крови, тем ниже риск развития СД 2-го типа, ИБС и ИМ, так как адипонектин противодействует накоплению жиров в стенках артерий и уменьшает вероятность образования тромбов. В настоящее время адипонектин является одним из наиболее достоверных биохимических предикторов СД 2-го типа [2].

Жировая ткань вырабатывает огромное количество биологически активных веществ, в том числе свободные жирные кислоты, которые отрицательно влияют на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, вырабатывающие инсулин, и на углеводный обмен. Отрицательное влияние липидов на организм человека называется липотоксичностью.

Углеводный обмен регулируется в организме человека с высочайшей точностью. Уровень глюкозы у здорового человека колеблется в пределах 3,3–5,5 ммоль/л. При повышении гликемии до 5,6 ммоль/л, т.е. на стадии самых ранних нарушений углеводного обмена или предиабета, наблюдается снижение секреции инсулина, а при достижении сахара крови 6,4 ммоль/л секреция инсулина полностью прекращается. Такое влияние гипергликемии на организм называется глюкозотоксичностью [2]. Глюкозо- и липотоксичность ведут к развитию СД 2-го типа. Человек может длительное время находиться в состоянии глюкозотоксичности, не подзревая о наличии заболевания. В этот период  $\beta$ -клетки перестают различать глюкозу и реагировать на ее повышение адекватным повышением секреции инсулина. Под влиянием даже небольшой гипергликемии происходит не только нарушение функции  $\beta$ -клеток, но и их гибель. Ко времени появления первых клинических симптомов СД 2-го типа количество  $\beta$ -клеток уменьшено на 40–60%.

В настоящее время в мире более 500 млн человек имеют нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или предиабет, который предшествует развитию СД 2-го типа [6, 7].

Различают два варианта раннего нарушения углеводного обмена: НТГ и нарушение гликемии натощак (НГН). При НТГ сахар крови натощак в пределах нормы, а через 2 ч после еды больше 7,8, но меньше 11,1 ммоль/л, т.е. уже не норма, но еще не диабет. При НГН – обратная ситуация: сахар крови натощак в капиллярной крови больше 5,5, но меньше 6,1 ммоль/л (в венозной – больше 6,1, но меньше 6,9 ммоль/л), а через 2 ч после еды меньше 7,8 ммоль/л, как у здорового человека. Диагноз СД ставится, если гликемия натощак больше 6,1 ммоль/л в капиллярной крови или больше 7,0 ммоль/л в венозной крови, а через 2 ч после еды или при случайном измерении больше 11,1 ммоль/л [1].

В разных странах существуют разные диагностические критерии предиабета. Так, Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association – ADA), 2017 г., считает критерием предиабета уровень венозной глюкозы плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л, Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation – IDF), 2017 г., Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ), 2017–2018 гг., Diabetes Canada (Канадская ассоциация диабета), NICE (Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи, Великобритания), 2018 г., – 6,1–6,9 ммоль/л [7–10].

В РФ так же, как и в других странах, много людей с предиабетом. Так, по данным исследования NATION, среди лиц в возрасте 20–79 лет при оценке по уровню гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) 5,7–6,4% распространенность предиабета составляет 19,3%, а при оценке по критериям НГН – гликемия венозной плазмы натощак – 6,1–6,9 ммоль/л, может возрасти до 28,1–54,8% [10].

Для диагностики предиабета в РФ применяются исследование гликемии натощак и пероральный тест на толерантность к глюкозе, однако РАЭ пока не включает HbA<sub>1c</sub> в качестве самостоятельного критерия диагностики предиабета. Разные страны относятся по-разному к включению HbA<sub>1c</sub> в критерии диагностики предиабета. Так, по данным ADA, NICE, Diabetes Canada, HbA<sub>1c</sub> входит в перечень тестов для выявления предиабета, однако с разным диагностическим диапазоном: 5,7–6,4% (ADA) и 6,0–6,4% (NICE, Diabetes Canada). IDF и РАЭ пока не рассматривают HbA<sub>1c</sub> в качестве самостоятельного критерия диагностики предиабета.

Диагноз предиабета, согласно действующим в РФ рекомендациям, выставляется только на основании выявления НГН или НТГ.

Патогенез СД 2-го типа очень сложен. В настоящее время установлено уже 11 различных нарушений, каждое из которых по отдельности и в сочетании может привести к развитию СД 2-го типа. Эти нарушения имеются в разных органах и системах: в  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, мышцах, жировой ткани, печени, почках, головном мозге. Кроме того, имеются инкретиновые дефекты и другие нарушения [2].

В результате, СД 2-го типа является неуклонно прогрессирующим заболеванием от предиабета до СД 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений, при котором постепенно нарастает снижение секреции инсулина, имеются снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность), оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гиперглюкагонемия и повышенная продукция глюкозы печенью, что приводит к хронической гипергликемии и способствует развитию микро- и макрососудистых осложнений, которые наблюдаются уже на самых ранних стадиях нарушения углеводного обмена – на стадии предиабета.

В настоящее время в мире накоплены достоверные данные о том, что предиабет значительно повышает риск развития кардиальной патологии на всех этапах сердечно-сосудистого континуума – от эндотелиальной дисфункции до сердечной недостаточности (СН).

Чаще всего СД 2-го типа является частью метаболического синдрома, в состав которого входят: абдоминальное (висцеральное) ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение системы гемостаза (гиперкоагуляция), гиперурикемия, хроническое субклиническое воспаление.

Самые опасные последствия СД – его системные сосудистые осложнения. Причиной развития диабетических осложнений является хроническая гипергликемия, что было убедительно доказано на огромной когорте больных (1441 пациент) в ходе ширококомпабного 20-летнего исследования при СД 1-го типа – Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [11] и 25-летнего исследования при СД 2-го типа – United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [12].

С другой стороны, в этих же исследованиях было показано, что интенсивная сахароснижающая терапия и тщательный контроль гликемии приводят к существенному снижению частоты и риска развития хронических осложнений диабета. Данные DCCT продемонстрировали возможность снижения риска развития ретинопатии, нефропатии и нейропатии при условиях хорошей компенсации СД в среднем на 50%, а снижение HbA<sub>1c</sub> на 0,9% в исследовании UKPDS привело к снижению микрососудистых осложнений при СД 2-го типа на 35%, фатального ИМ – на 18%, смертности по причине диабета – на 25%.

Печальная статистика последних лет говорит о том, что в настоящее время СД занимает 3-е место среди причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Основными причинами инвалидизации и смертности больных СД являются рано развивающиеся и быстро прогрессирующие сосудистые осложнения, которые наблюдаются уже на стадии предиабета. Это и эндотелиальная дисфункция, которая лежит в основе многих ССЗ и ассоциируется с их неблагоприятным прогнозом, и нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка, и выраженность коронарного атеросклероза [13–18].

Активный скрининг пациентов на СД перед коронарным шунтированием позволяет дополнительно выявить около 9% пациентов с СД 2-го типа и 10% – с предиабетом [15].

Распространенность ИБС у больных СД в 2–4 раза выше, риск развития острого ИМ – в 6–10 раз, мозговых инсультов – в 4–7 раз выше, а выживаемость больных после острых сосудистых катастроф в 2–3 раза ниже, чем у пациентов без диабета [14, 15]. У пациентов с предиабетом частота и выраженность кардиальной патологии была сопоставима с пациентами с СД 2-го типа, а не со здоровыми людьми.

В 75–80% случаев причиной смерти больных СД 2-го типа являются ССЗ: из них ~60% приходится на кардиоваскулярные и ~10% – на цереброваскулярные поражения [15, 19].

По данным Фремингемского исследования, включавшего наблюдение 5209 человек в течение 20 лет, ежегодная смертность от ССЗ составляла для мужчин и женщин без СД 8,5 и 3,6 на 1 тыс. человек, а при наличии СД увеличивалась в 2–5 раз – до 17,4 и 17,0 соответственно [20].

Частота ИМ в РФ очень высока. По данным Национального медицинского исследовательского центра кардиологии ИМ ежегодно диагностируется более чем у 150 тыс. человек. РФ занимает 1-е место в мире по числу ИМ.

Наиболее опасными осложнениями после перенесенного ИМ являются нарушения ритма (различные формы желудочковых аритмий наблюдались у 74–95% пациентов) и постепенное развитие СН, которая наблюдалась у 27–60% пациентов [21, 22].

Приведенные исследования показывают, что предиабет является состоянием, негативно влияющим на все этапы сердечно-сосудистого континуума, начиная с эндотелиальной дисфункции и заканчивая СН. Поэтому, учитывая высокую распространенность предиабета, необходимо актив-

ное участие не только эндокринологов, но и кардиологов, и терапевтов в его выявлении с целью своевременной профилактики развития связанных с ним ССЗ и СД 2-го типа.

СД 2-го типа начинается как нарушение углеводного обмена, а заканчивается как ССЗ. Основной причиной смерти пациентов с СД 2-го типа являются острые сердечно-сосудистые катастрофы, от которых умирают 8 из 10 пациентов. Причинами столь высокой смертности больных СД 2-го типа от острых сердечно-сосудистых катастроф является сочетание как факторов риска, которые характерны для общей популяции, – артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, малоподвижный образ жизни, гиперкоагуляция, курение, злоупотребление алкоголем, так и факторов риска, присущих СД, – гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликокемия, а также микроальбуминурия и протеинурия при наличии диабетической нефропатии. При этом следует отметить, что заболеваемость и смертность от ИБС у больных СД 2-го типа превышает ожидаемые уровни при простом суммировании рисков, указывая на непосредственное влияние гипергликемии на атеросклеротический процесс. Диабет и сердечно-сосудистая патология – это две стороны одной медали [23]. Не случайно Американская кардиологическая ассоциация ставит знак равенства между этими заболеваниями [24].

Особенностью клинического развития СД 2-го типа является длительное бессимптомное течение заболевания, что создает иллюзию мнимого благополучия. Длительное время пациенты не подозревают о своем заболевании, пока на первый план не выйдут тяжелые осложнения СД: нарушения зрения, ИМ, инсульт, нарушение функции почек, трофические язвы, гангрена нижних конечностей.

Длительное «немое» течение диабета приводит к тому, что диагноз СД 2-го типа, по данным международных исследований, опаздывает на 10–15 лет, а в момент регистрации диагноза, по данным UKPDS, более 50% пациентов уже имеют различные осложнения. Поражение крупных и средних сосудов (макроангиопатии): артериальная гипертензия – 39%; ИБС, ишемическая болезнь головного мозга, инсульт – 25–30%; инфаркт – 8%; поражение сосудов ног, диабетическая стопа – 25%; поражение мелких сосудов (микроангиопатии): ретинопатия, снижение зрения – 55%; нефропатия, снижение функции почек, микроальбуминурия – 30%; протеинурия – 5–10%; поражение нервов – нейропатия – 15%.

Диабетические осложнения возникают только тогда, когда СД не компенсирован и сахар крови длительное время остается повышенным. Раз возникнув, диабетические осложнения постепенно прогрессируют, существенно снижают качество жизни и сокращают ее продолжительность.

Наиболее частым сосудистым осложнением СД является ИБС, которая развивается у 70–80% больных СД 2-го типа и у 40% больных СД 1-го типа. Течение ИБС у больных СД и предиабетом имеет ряд особенностей [23–25]. Так, например, она практически одинаково часто развивается у мужчин и женщин, в то время как у больных без диабета ИБС чаще развивается у мужчин. На фоне СД в связи с наличием автономной нейропатии сердца значительно чаще, чем в популяции, встречаются безболевые формы ИБС, которые труднее диагностируются и чаще дают осложнения. Безболевые ИМ, характерные для больных СД, чаще сопровождаются нарушениями ритма и внезапной смертью. Желудочковые нарушения ритма могут стать причиной внезапной смерти у больных СД 2-го типа даже при хорошем гликемическом контроле. Например, при проведении крупного исследования ACCORD в 2008 г. [26] на фоне интенсивной терапии СД 2-го типа и достижения хороших показателей гликемии было зарегистрировано существенное увеличение смертности от кардиоваскулярных осложнений – на 22%, в связи с чем исследование было остановлено.

Клинические характеристики/риски	Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
				функционально незначимые	функционально значимые		
					без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающий этап жизни
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии, %		<6,5	<7,0	<7,5	<8,0	<8,5	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии, %		<7,0	<7,5	<8,0			

Исследование SAVOR-TIMI показало увеличение числа больных диабетом, нуждающихся в госпитализации по поводу СН на фоне эффективного лечения диабета.

Ученые задумались о безопасности, и прежде всего о кардиобезопасности сахароснижающей терапии.

Одно из проведенных исследований – EMPA-REG OUTCOME – показало положительное влияние препарата класса глифлозинов на снижение показателей общей и сердечно-сосудистой смертности на фоне крайне незначительного влияния на уровень сахара крови – гликемия снизилась всего на 0,3–0,4%.

В связи с этим ученые обратили внимание на негликемические эффекты сахароснижающих препаратов. Эти действия наиболее выражены у таких современных сахароснижающих препаратов, как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) и у метформина.

Таким образом, в настоящее время основными целями в лечении СД в мире стали не только коррекция уровня гликемии и HbA<sub>1c</sub>, но и главное – кардио- и нефропротекция [11, 12, 23, 24]. Лечение нарушений углеводного обмена надо начинать на самых ранних этапах, на стадии предиабета. Было доказано, что для больных диабетом наиболее опасна не норма-, гипер- или гипогликемия как таковые, а вариабельность гликемии, т.е. резкие колебания от максимальных до минимальных значений глюкозы («пики» и «долины») [23], усиливающие оксидативный стресс и дающие толчок к развитию и прогрессированию наиболее опасных кардиоваскулярных осложнений.

Актуальная проблема как эндокринологии, так и кардиологии – выявление группы риска больных СД 2-го типа по развитию фатальных нарушений ритма и внезапной кардиальной смерти. Новые технологии непрерывного мониторинга глюкозы (Continuous Glucose Monitoring System – CGMS) позволили выявлять как периоды гипергликемии, в которых пациенты обычно находятся примерно 13 ч/сут, так и кратковременные эпизоды скрытых гипогликемий и высокую вариабельность гликемии в течение суток, что невозможно было выявить с помощью обычного самоконтроля. Суточное непрерывное мониторирование уровня глюкозы автоматически измеряет гликемию каждые 5 мин, что составляет 288 раз в сутки. Одновременное мониторирование гликемии и электрокардиограммы – глюкокардиомониторирование – дает уникальную возможность исследования влияния разных уровней гликемии на динамику сердечного ритма у больных СД 2-го типа с высоким сердечно-сосудистым риском. Это позволяет на ранних этапах выявлять группу риска по развитию желудочковых нарушений ритма, синдрома приобретенного длинного интервала QT, а также оценивать влияние гипергликемии, гипогликемии и резких колебаний гликемии на вариабельность сердечного ритма и функциональное состояние миокарда с целью разработки методов профилактики развития фатальных аритмий и внезапной кардиальной смерти. Глюкокардиомониторирование, проведенное на кафедре эндокринологии РМАНПО, достоверно показало немедленное изменение ЭКГ в ответ на асимптомные гипогликемии [25].

Опасное влияние гипогликемии на развитие сердечно-сосудистой патологии было достоверно установлено в исследованиях ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) и др. [26–28]. Так, в исследовании ACCORD [26] наблюдалось увеличение смертности на фоне интенсивной терапии СД 2-го типа и снижения HbA<sub>1c</sub><6,5%. В исследовании ADVANCE [27] частота тяжелых гипогликемий в группе интенсивной терапии была почти в 2 раза выше, чем в группе стандартного лечения: 150 против 81. В исследовании VADT [28] наблюдалась более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений в группе интенсивной терапии по сравнению со стандартной терапией – 29,3 и 25,9% соответственно.

Эти результаты заставили мировое сообщество задуматься, стоит ли так интенсивно лечить СД 2-го типа, если это сопряжено со значительным увеличением смертности.

Таким образом, с одной стороны, результаты DCCT и UKPDS показали, что хорошая компенсация СД и поддержание состояния углеводного обмена ближе к норме сочетаются со статистически значимым снижением как частоты сосудистых осложнений, так и с замедлением их прогрессирования. С другой стороны, как показали исследования ACCORD, ADVANCE, VADT и другие, слишком интенсивная терапия СД 2-го типа может привести к гипогликемиям и повышению смертности больных от кардиальных осложнений.

В связи с этим целью лечения СД является раннее начало и возможно более полная компенсация нарушений углеводного обмена без излишней интенсификации терапии.

В настоящее время согласно рекомендациям ВОЗ, IDF, ADA, Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE) и РАЭ разработаны Алгоритмы индивидуализированного выбора целей терапии сахарного диабета по HbA<sub>1c</sub> для снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений, 2019 г. (табл. 1, 2) [1].

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (менее 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими.

Как видно из табл. 1, в пожилом и старческом возрасте допускается менее строгий контроль гликемии и уровень HbA<sub>1c</sub> до 8–8,5%.

Данным целевым уровням HbA<sub>1c</sub> будут соответствовать целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы (см. табл. 2).

Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

Главные цели лечения СД 2-го типа включают:

1. Достижение хорошего метаболического контроля: устранение симптомов гипергликемии и дислипидемии.
2. Предупреждение острых осложнений: гипогликемий и декомпенсации диабета.
3. Предупреждение развития поздних сосудистых осложнений, кардио- и нефропротекция.

Для успешного лечения СД 2-го типа и коррекции патогенетических нарушений разрабатываются все новые и новые лекарственные препараты. Сейчас их уже 7 классов [1, 2]. Пре-

**Таблица 2. Целевые значения HbA<sub>1c</sub>, пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы**

HbA <sub>1c</sub> , %	Глюкоза плазмы натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0
<8,5	<8,5	<12,0

параты 1-й линии – метформин и тиазолидиндионы – воздействуют на 4 из 11 патогенетических нарушений СД 2-го типа, препараты инкретинового ряда – иДПП-4 и аГПП-1 – с учетом их гликемического и негликемического действия, влияют на 7 из них, а иНГЛТ-2 действуют на уровне почек.

Таким образом, в настоящее время есть целый ряд современных препаратов, с помощью которых можно хорошо управлять СД.

Для предотвращения перехода предиабета в СД 2-го типа исследовались различные методы: ИОЖ, снижение массы тела, физическая активность, лекарственные препараты. Положительный эффект был от ИОЖ и лекарственных препаратов. Снижение массы тела на 5–7% и усиление физической активности давали кратковременный эффект. Из целого ряда лекарственных препаратов (метформин, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, орлистат, аГПП-1 и тиазолидиндионы) самым эффективным оказался метформин. Это показание внесено в инструкцию по применению метформина [29], в том числе и в РФ, и звучит как «профилактика СД 2-го типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития СД 2-го типа, у которых ИОЖ не позволили достичь адекватного гликемического контроля». Рекомендованная при предиабете доза метформина составляет 1000–1700 мг/сут после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема.

Эффективность и безопасность метформина в плане профилактики СД 2-го типа были изучены в исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) и сейчас продолжают оцениваться уже в течение более чем 15 лет в следующей части этого исследования DPPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study), посвященной оценке возможности длительной профилактики СД 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений [30].

Проведенные исследования выявили многочисленные положительные эффекты метформина: уменьшение массы тела у лиц с предиабетом, снижение уровня С-реактивного белка, тканевого активатора пламиногена, продуктов перекисного окисления липидов, улучшение эндотелиальной функции и липидного профиля, снижение систолического артериального давления (особенно у лиц с НТГ и ожирением) и уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка [31–35].

Для успешной диагностики и лечения предиабета и СД необходим регулярный самоконтроль гликемии [36, 37]. Современные российские рекомендации 9-го выпуска 2019 г. [1] рекомендуют усилить самоконтроль и увеличить частоту измерений гликемии как при СД 1-го, так и при СД 2-го типа – не менее 4 раз в сутки, при декомпенсации – несколько раз в сутки, особенно при наличии кардиальных осложнений. При необходимости делают гликемический профиль, который включает измерение глюкозы крови натощак, до и через 2 ч после основных приемов пищи (завтрак, обед, ужин), перед сном и в середине ночи. Контроль гликемии необходим до и после физической нагрузки, при возникновении интеркуррентных заболеваний. Исследователи установили, что умение управлять диабетом и успех лечения на 95% зависит от пациента, так как пациент сам

осуществляет контроль гликемии и сам принимает решение о необходимости коррекции сахароснижающей терапии: изменяет дозу вводимого инсулина или других сахароснижающих препаратов, корректирует количество хлебных единиц в диете и физическую активность.

В настоящее время вылечить СД невозможно, но им можно хорошо управлять. Успех лечения/управления СД и предиабетом во многом зависит от того, насколько пациент вовлечен в программу терапии, от его знаний о своем заболевании, мотивации, поведения, обучения принципам самоконтроля [23, 36–39].

Таким образом, для профилактики СД 2-го типа и ССЗ очень важной является информированность врачей различных специальностей – эндокринологов, кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и других – о ранних формах нарушения углеводного обмена – НТГ и НГН, характерных для предиабета, и о возможности эффективной коррекции этих нарушений с помощью ИОЖ и метформина. Важна также информированность пациентов о необходимости раннего выявления и своевременного лечения предиабета в целях предотвращения его перехода в СД 2-го типа и кардиальную патологию.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. (доп.). М., 2019. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovo, A.Yu. Maiorova. 9-i vyp. (dop.). Moscow, 2019 (in Russian).]
2. Диабетом можно управлять: вызов привычному образу жизни как надежда наших пациентов. Интервью с А.С. Аметовым. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 118–22. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.10.118-122 [Diabetes can be operated: challenge the habitual way of life as the hope of our patients. Interview with A.S. Ametov. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 118–122. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.10.118-122 (in Russian).]
3. ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. WHO. www.who.int. 2019. [ВОЗ. Serdechno-sosudistye zabolovaniya. WHO. www.who.int. 2019 (in Russian).]
4. Статистический сборник, 2017 г. www.rosminzdrav.ru [Statisticheskii sbornik, 2017 g. www.rosminzdrav.ru (in Russian).]
5. IDF Diabetes Atlas. 6-th ed. 2013.
6. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care 2018; 41 (Suppl. 1): S13–S27. DOI: 10.1093/dm/41/1/S13-S27
7. 2017 IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf
8. Ekoe JM, Goldenberg R, Katz P. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Screening for Diabetes in Adults. Can J Diabetes 2018; 42 (Suppl. 1): S16–S19. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.10.00427
9. NICE 2017 Type 2 diabetes: prevention in people at high risk. nice.org.uk/guidance/ph38.
10. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. Совет экспертов: Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Шестакова М.В. и др. Рос. кардиол. журн. 2019; 24 (4): 83–91. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91 [Prediabet kak mezhdistsiplinarnaya problema: opredelenie, riski, podkhody k diagnostike i profilaktike sakharnogo diabeta 2 tipa i serdechno-sosudistyykh oslozheniy. Sovet ekspertov: Barbarash O.L., Voevoda M.I., Galstian G.R., Shestakova M.V. et al. Ros. kardiolog. zhurn. 2019; 24 (4): 83–91. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91 (in Russian).]
11. The DCCT Research Group. 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: 977–86.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–53.
13. Структура сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в РФ за 2004 г. Клин. медицина 2005; 1: 3–8. [Struktura serdechno-sosudistoi zabolvaemosti i smertnosti v RF za 2004 g. Klin. meditsina 2005; 1: 3–8 (in Russian).]

14. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
15. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141–7.
16. Eringa EC, Serne EH, Meijer RI et al. Endothelial dysfunction in (pre)diabetes: Characteristics, causative mechanisms and pathogenic role in type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2013; 14 (1): 39–48. DOI: 10.1007/s11154-013-9239-7.
17. Caballero AE, Arora S, Saouaf R et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (9): 1856–62.
18. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Предоперационный статус и госпитальные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 5: 40–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-40-48  
[Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V. et al. Predoperatsionnyi status i gospital'nye oslozhneniia koronarnogo shuntirovaniia u patsientov s prediabetom i sakharnym diabetom 2 tipa. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2018; 5: 40–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-40-48 (in Russian).]
19. Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, Kuller L. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 493–99.
20. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Frammingam study. *JAMA* 1979; 241: 2035–8.
21. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению. *Кардиология.* 2009; 2: 267–72.  
[Oshchepkova E.V. Smertnost' naseleniia ot serdечно-sosudistykh zabolovanii v Rossiiskoi Federatsii i puti po ee snizheniiu. *Kardiologiya.* 2009; 2: 267–72 (in Russian).]
22. Бетуганова Л.В., Эльгаров А.А., Байсултанова М.Г. и др. Инфаркт миокарда: частота, половозрастные, профессиональные и клинические особенности. *Кардиосоматика.* 2014; 2: 10–4.  
[Betuganova L.V., Elgarov A.A., Baysultanova M.B. et al. Myocardial infarction: frequency, professional, clinical and sex-related peculiarities, medical rehabilitation. *Cardiosomatics.* 2014; 2: 10–4 (in Russian).]
23. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.  
[Ametov A.S. Type 2 diabetes. Problems and solutions. Tutorial. 2-e izd, pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian).]
24. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 464–6.
25. Аметов А.С., Черникова Н.А., Пьяных О.П., Ермакова Е.А. Роль и место глюкокардиомониторирования в оценке кардиологических рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В кн.: Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Уч. пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; с. 821–91.  
[Ametov A.S., Chernikova N.A., P'ianykh O.P., Ermakova E.A. The role and place of glucocardio-monitoring in assessing cardiologial risks in patients with type 2 diabetes. In the book: Ametov A.S. Type 2 diabetes. Problems and solutions. Tutorial. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2014; s. 821–91 (in Russian).]
26. ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
27. ADVANCE Collaborative Group Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
28. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *Engl J Med* 2009; 360: 129–39.
29. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Глюкофаж® П N014600/01.  
[Instruksiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Gliukofazh® P N014600/01 (in Russian).]
30. Goldberg RB, Arora S, Bluemke DA et al. Effect of Long-Term Metformin and Lifestyle in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study on Coronary Artery Calcium. *Circulation* 2017; 136 (1): 52–64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025483.
31. Goldberg RB, Tempresa MG, Mather KJ et al. Lifestyle and metformin in interventions have a durable effect to lower CRP and tPA levels in the Diabetes Prevention Program except in those who develop diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (8): 2253–60. DOI: 10.2337/dc13-2471.
32. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A et al. Metformin regresses left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary artery disease without type 2 diabetes mellitus – the met-remodel trial. *Heart* 2018; 104: A6. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-BCS.6.
33. Vitale C, Mercurio G, Cornoldi A et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005; 258 (3): 250–6. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01531.x.
34. Goldberg R, Tempresa M, Otvos J et al. Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein subfraction distribution in the Diabetes Prevention Program. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (10): 3989–98. DOI: 10.1210/jc.2013-1452.
35. Zhou L, Liu H, Wen X et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients *J Hypertens* 2017; 35 (1): 18–26. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001119
36. Анциферов М.Б., Котешкова О.М. Управление сахарным диабетом: организация и значение самоконтроля. *Трудный пациент.* 2009; 7 (10).  
[Antsiferov M.B., Koteschkova O.M. Upravlenie sakharnym diabetom: organizatsiia i znachenie samokontrolya. *Trudnyi patsient.* 2009; 7 (10) (in Russian).]
37. Кочергина И.И. Самоконтроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией с помощью глюкометра «Контур ТС». *Кардиосоматика.* 2014; 5 (3–4): 14–9.  
[Kochergina I.I. Self-monitoring of blood glucose in patients with diabetes and cardiac pathology with the Meter Contour TS use. *Cardiosomatics.* 2014; 5 (3–4): 14–9 (in Russian).]
38. Dedov I, Shestakova M, Galstyan G et al. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 115: 90–5. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.02.010.
39. Симонова Г. И., Мустафина С. В., Печенкина Е. А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. *Бюл. СО РАМН.* 2011; 31 (5): 100–6.  
[Simonova G. I., Mustafina S. V., Pechenkina E. A. Rasprostranennost' metabolicheskogo sindroma v Sibiri: populiatsionnoe issledovanie v g. Novosibirske. *Biul. SO RAMN.* 2011; 31 (5): 100–6 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Кочергина Ирина Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, сетевая каф. ЮНЕСКО «Биоэтика сахарного диабета». E-mail: kii7@yandex.ru

Irina I. Kochergina – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, UNESCO Bioethics of Diabetes Mellitus. E-mail: kii7@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Применение информационных технологий для оптимизации лечения мочекаменной болезни

С.С. Туманян<sup>✉</sup>, И.В. Лукьянов, О.Б. Лоран

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия  
✉sargis\_tumanyan@mail.ru

## Аннотация

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одной из самых часто встречающихся патологий в урологической практике. Для обеспечения персонализированного подхода в лечении уролитиаза с учетом конкретных особенностей каждого отдельного пациента, при наличии различных альтернативных методов лечения все чаще привлекают математические модели и алгоритмы, значительно повышающие качество оказания медицинской помощи. Одним из самых перспективных направлений в области создания математических компьютерных моделей является разработка и внедрение в ежедневную практику прогностических моделей на базе так называемых искусственных нейронных сетей, которые объединяют в себе сложные свойства нейронов головного мозга человека по анализу и обработке получаемой информации. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, который показал, что идет активное развитие компьютерных технологий с использованием нейросетевых моделей, позволяющих рационализировать тактику лечения пациентов, в частности с МКБ. С целью персонализации подхода по ведению пациентов с МКБ, повышения достоверности прогнозирования результатов лечения на базе урологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» в рамках научно-исследовательской работы кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО совместно с кафедрой высшей математики №1 ФГАОУ ВО «НИУ «Московский институт электронной техники» планируется разработать программу на основе нейросетевого моделирования. Данная программа позволит стандартизировать выборы метода лечения камней мочеточника и поможет практикующему врачу принимать сложные решения в нестандартных ситуациях, что приведет к повышению эффективности и качества оказываемой медицинской помощи.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, нейросетевое моделирование, искусственный интеллект, уролитиаз.

**Для цитирования:** Туманян С.С., Лукьянов И.В., Лоран О.Б. Применение информационных технологий для оптимизации лечения мочекаменной болезни. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 63–68. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200549

Review

## Application of information technology to optimize treatment of urolithiasis

Sargis S. Tumanian<sup>✉</sup>, Igor V. Luk'ianov, Oleg B. Loran

Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
✉sargis\_tumanyan@mail.ru

## Abstract

Urolithiasis is one of the most common pathologies in urological practice. To ensure a personalized approach in the treatment of urolithiasis by taking into account the specific characteristics of each individual patient and various alternative methods of treatment, mathematical models and algorithms are increasingly being used that significantly improve the quality of medical care. One of the most promising directions in the field of creating mathematical computer models is the development and implementation into daily practice predictive models based on the so-called artificial neural networks. They combine the complex properties of neurons of the human brain to analyze and process the information received. An analysis of domestic and foreign literature has been carried out showed that there is an active development of computer technologies using neural network models that allow rationalizing the tactics of treating patients, in particular with urolithiasis. In order to personalize the approach to the management of patients with urolithiasis and increase the reliability of predicting treatment results on the basis of the urological department of the State Clinical Hospital of S.P. Botkin within the framework of the research work of the Department of Urology and Surgical Andrology of Medical Academy of Continuous Professional Education along with the National Research University of Electronic and Technology "MIET" it has been planned to develop a program based on neural network modeling. This program will allow to standardize the choice of the method of treatment of ureteral stones and will help urologists make difficult decisions in non-standard situations, which will lead to an increase in the efficiency and quality of medical care.

**Key words:** urolithiasis, neural network modeling, artificial neural networks.

**For citation:** Tumanian S.S., Luk'ianov I.V., Loran O.B. Application of information technology to optimize treatment of urolithiasis. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 63–68. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200549

В урологической практике мочекаменная болезнь – МКБ (уролитиаз) является одной из самых часто встречающихся патологий. Данная патология широко распространена в мире и поражает более 5% населения развитых стран [1]. Каждый год камни образуются у 1100–1500 человек из 100 тыс. населения [2], и в среднем вероятность появления камней у пациентов в течение жизни составляет от 5 до 10% [3]. Различные факторы, такие как проблемы с экологией, старение общей популяции, высокий темп жизни, хронический стресс, гиподинамия, привели к двукратному увеличению заболеваемости МКБ в развитых странах за последние два десятилетия [4–6]. Только в Российской Федерации с 2002 по 2009 г. число зарегистрированных больных с МКБ увеличилось на 17,3%, и в 2010 г. составило 533,9 на 100 тыс. населения [7]. У большинства пациентов уролитиаз диагностируется в трудоспособном возрасте 30–50 лет [8–10]. Широкая распространенность и риск возникновения серьезных осложнений определяют социальную

значимость этого заболевания. Длительный срок реабилитации больных и потеря трудоспособности определяют медико-экономические проблемы, возникающие из-за МКБ [9, 11]. Экономические потери, связанные с обеспечением помощи больным с МКБ и по причине потери нетрудоспособности, составляют более 500 млн евро [10]. За последние три десятка лет появилось много малоинвазивных методов удаления камней у пациентов с МКБ, и тем не менее остаются актуальными вопросы профилактики и лечения уролитиаза. Однако результаты лечения пациентов с МКБ не удовлетворяют в полной мере ожидания ни пациентов, ни врачей в связи с тем, что перед врачом стоит сложный выбор тактики лечения пациентов с камнями различной локализации. Частота рецидивов повторного камнеобразования и высокая стоимость также усложняют выбор тактики лечения и влияют на результаты терапии [12].

Для обеспечения персонализированного подхода в лечении, определения индивидуальной тактики лечения

пациента с учетом конкретных особенностей, характерных для каждого отдельного пациента, при наличии различных альтернативных методов лечения и профилактики все чаще привлекают математические и информационные модели и алгоритмы, значительно повышающие качество оказания медицинской помощи при различных заболеваниях [13–15]. Поэтому создание, внедрение и применение компьютерных информационных систем и программ, в частности в медицине, является важной и актуальной задачей [16, 17]. Но, несмотря на активное развитие информационных систем, в настоящее время отсутствует широкое применение разработанных математических моделей и вычислительных алгоритмов в диагностике, прогнозировании и рационализации лечения уролитиаза в повседневной работе уролога.

Европейскими коллегами созданы специальные номограммы, применяемые как при МКБ, так и в онкоурологии. Более подробно об их эффективности и степени достоверности будет изложено ниже.

Клиницисту в своей повседневной практике необходимо анализировать большое количество факторов и особенностей для рационализации подхода правильного решения в отношении тактики лечения и наблюдения. С этой целью разработчики вычислительной техники пытались собрать математическую компьютерную модель, которая объединяла бы в себе сложные свойства нейронов головного мозга человека по анализу и обработке получаемой информации. Эти попытки привели к созданию прогностических моделей на базе так называемых искусственных нейронных сетей, способных обрабатывать большие массивы информации [18]. Основой работы сети являются сложные связи между элементами сети. Искусственные нейронные сети имеют возможность обучаться и создавать специфические взаимосвязи между внутренними элементами, для этой цели разработаны специальные обучающие алгоритмы. Градус нейронной сети определяют наборы данных из проанализированных клинических примеров, которые образуют нелинейные связи между собой благодаря обучающим алгоритмам [19]. Экспертные системы, разрабатываемые в 1980-е годы, положили начало для создания искусственного интеллекта. Такие системы не могли претендовать на дублирование сложной системы взаимосвязей человеческого мозга. А основой искусственного интеллекта является воспроизведение структур человеческих нейронов и их связей. Разработан формальный нейрон, модель которого максимально приближена к модели биологического нейрона и, несмотря на простоту математической модели, сеть, образованная из таких искусственных нейронов, способна анализировать большие входные данные и воспроизводить готовые решения.

Входными сигналами для формального нейрона выступают исходные данные обучающих примеров и/или выходные сигналы других сетей нейронов. Получая большие объемы обучающих данных, искусственные нейронные сети способны самостоятельно обучаться на примерах, внедренных в систему. После внесения в обучаемую систему множества различных примеров с известными начальными и конечными результатами происходит поиск достоверных взаимосвязей и зависимостей, на основании которых нейронная сеть прогнозирует различные ситуации. После прохождения обучения искусственный интеллект способен предсказать вероятные значения некоей последовательности, основываясь на анализе предыдущих значений и существующих в настоящий момент факторов. При этом все прогностические модели разрабатываются на результатах ретроспективного анализа данных. Они (прогностические модели) включают в себя и отражают те подходы к диагностике и лечению определенных групп пациентов, данные которых использовались и включены в исследование [20].

В настоящее время существует большое количество экспертных систем. Во всем мире, особенно в развитых странах, существуют организации, которые активно финансируют разработки вычислительных систем и их внедрение в разные сферы жизни, в частности и в медицину. В США на создание и развитие искусственного интеллекта в сфере медицины тратится около 8,5 млрд дол. США в год [21].

Одними из первых попыток оптимизировать стадирование опухолевого процесса и прогнозировать данные патоморфологического заключения при раке простаты являлись разработки прогностических моделей – таблицы Партина и номограммы Катана, в разработке которых использовались очень крупные объемы данных пациентов, при этом их прогностическая ценность не превышает 60–80%. Использование этих моделей при анализе различных популяций и когорт с другими характеристиками приводит к значительному снижению их прогностической ценности, потому что достоверность этих систем напрямую зависит от характеристик и особенностей популяций, чьи данные использовались при разработке этой системы [20].

Несмотря на это, многие прогностические модели, разработанные впоследствии, оценивались в сравнении с таблицами Партина. Например, прогностическая экспертная система оценки вероятности наличия локализованного рака предстательной железы и поражения лимфатических узлов, которая S. Naito и соавт. на данных 1188 больных в Японии оценивалась в сравнении с таблицами Партина и показала даже несколько лучшую прогностическую ценность [22].

Первые сообщения о разработке и применении нейросетевых моделирования в диагностике рака простаты появились в 1994 г., когда доктор P. Snow и соавт. представили статью о разработке пилотной версии прогностической программы с использованием нейронной сети [23].

В 2000 г. R. Babaian и соавт. представили искусственную нейронную сеть, определяющую вероятность развития рака простаты при уровнях гормона простатспецифического антигена (ПСА) от 2,5 до 4,0 нг/мл [24].

В 2005 г. нашим соотечественником В.А. Солововым разработана модель искусственных нейронных сетей для выявления рака простаты. В ходе разработки создано большое количество нейронных связей. Входными данными в них служили следующие характеристики пациентов: результаты трансректального ультразвукового исследования, уровень общего ПСА крови, свободный ПСА крови, отношение свободного ПСА к общему ПСА, объем простаты, плотность ПСА, уровень общего тестостерона крови, возраст пациента. В исследовании участвовал 71 пациент. Данные пациентов использовались в обучении нейронных сетей. А для контроля и проверки использовались данные еще 40 пациентов. По опубликованным данным, созданная нейросетевая модель имела специфичность – 89%, чувствительность – 95%, предсказательную ценность положительного результата – 85% и отрицательного – 92%, благодаря чему дополнительно выявлено от 3 до 43% злокачественных новообразований простаты в сравнении с традиционными методами диагностики. Количество биопсий, которые не имели достаточных показаний, снижено на 4–43% [25].

И.В. Лукьянов в статье, опубликованной в 2008 г., говорил о перспективах диагностических и лечебных мероприятий с применением искусственного интеллекта при симптомах нижних мочевых путей. Разработана и внедрена в практику экспертная система, которая основывалась на мнении опытных урологов-экспертов. Основные характеристики, которые определяли диагноз и состояние пациента и использовались в создании ЭС: Qmax, объем простаты, уровень гормона ПСА, объем остаточной мочи. Экспертная модель учитывала выбранные факторы в качестве основных. Затем, проанализировав данные реальных и возможных пациентов, создали математическую модель, предлагающую различные тактики

лечения в зависимости от исходных данных. Базу данных экспертной системы в дальнейшем многократно дополняли и корректировали для возможности более точной оценки специфических случаев. Разработанная диагностическая система внедрена в практику работы урологической клиники ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» и позволяла проводить обучение начинающих врачей-урологов на конкретных примерах [26].

С целью прогнозирования результатов лечения злокачественных новообразований мочевого пузыря врачами Ш.Х. Ганцевым и соавт. в 2010 г. создана нейронная сеть, которая прогнозировала результаты лечения новообразований мочевого пузыря в зависимости от их характеристик, морфологических и клинических, а также учитывая при прогнозировании особенности методов лечения. В основную исходную группу включены данные 546 пациентов, которые проходили лечение в клинике урологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» в период с 2000 по 2004 г. С целью определения частоты рецидивов заболевания, а также случаев генерализации опухолевого процесса проводили наблюдение за больными в течение 5 лет. Исследование провели методом случай–контроль. По данным авторов, трехслойная нейронная сеть позволяет выбрать оптимальную тактику лечения и с высокой степенью достоверности предсказать исход лечения [27].

В 2015 г. под руководством профессора И.В. Лукьянова доктором Н.А. Демченко защищена диссертация на тему «Нейросетевое прогнозирование и мониторинг больных после радикальной позадилоной простатэктомии». В исследование вошли 223 пациента, перенесшие радикальную позадилоную простатэктомию в период с 2006 по 2013 г. По итогам работы разработали нейросетевую модель UroStat на базе Neural Network Toolbox MatLab, прогностическая ценность которой сопоставима с прогностической ценностью номограмм Европейской ассоциации урологов, а также позволяющую с высокой долей достоверности выявлять больных, требующих коррекции лечения при наблюдении после операции. Эффективность прогнозирования составляла 89% [28].

В 2015 г. докторами из ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» с целью оптимизации ПСА-скрининга пациентов с аденокарциномой простаты создана модель искусственного интеллекта. Данная нейросетевая модель прогнозировала результат трансректальной биопсии простаты, а также степень риска онкологической прогрессии по системе классификации Д'Амико в случае подтверждения рака простаты. При построении искусственной нейросетевой модели использовали результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований 398 больных, которые в период с 2012 по 2014 г. перенесли трансректальную биопсию простаты в Университетской клинической больнице №1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ им. В.И. Разумовского. Прогностическая ценность разработанной модели проверена на результатах исследований 80 пациентов, которым в период с сентября по декабрь 2014 г. выполнена трансректальная биопсия простаты. Точность прогнозирования возможного выявления аденокарциномы в биоптате, полученном при трансректальной биопсии, составила 93,75% (чувствительность – 97,56%, специфичность – 89,70%). У 28 (70% случаев) пациентов из 40 реальная категория риска по Д'Амико совпала с прогнозируемой категорией риска, предложенной системой [29].

Благодаря совместным усилиям специалистов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ», кафедры компьютерных медицинских систем, и докторов кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический уни-

верситет им. А.И. Евдокимова» создана компьютерная программа поддержки принятия решений при диагностике рака простаты, которая основывалась на знаниях экспертов и результатах исследований роботических микроскопов и виртуальных гистологических препаратов. Разработанная нейросетевая модель позволяла находить участки аденокарциномы предстательной железы в оцифрованных снимках гистологических препаратов. Работы по системе ведутся по сей день, и их предварительные результаты весьма многообещающие [30].

В 2018 г. красноярскими докторами (А.В. Ершов и соавт., 2018) разработана экспертная система в оценке данных урофлоуметрий. Обучение искусственной нейронной сети происходило по данным 210 урофлоуграмм. Тестирование системы проводили на 40 примерах – данных урофлоуграмм пациентов, не участвовавших в обучении нейронной сети. При этом нейронная сеть смогла определить все предложенные ей примеры результатов урофлоуметрий [31].

С целью повышения эффективности лечения МКБ разработано и внедрено в практику несколько номограмм. Самыми распространенными считаются номограммы CROES, Guu's и S.T.O.N.E. С их помощью пациенты распределяются по группам в зависимости от площади камня, количества и расположения, и рассчитывается эффективность перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛ) для каждой группы отдельно.

Данные номограммы определяют сложность выполнения ПНЛ при различных объемах камней и особенностях анатомического строения чашечно-лоханочной системы.

Проводили большое количество сравнений данных номограмм между собой и определение их валидности [32–34]. Предсказательная точность этих номограмм при определении эффективности ПНЛ при разных вариантах камней достигает 85%. Однако они определяют лишь вероятность полного удаления камня (эффективность ПНЛ), при этом не определяют вероятность развития осложнений, связанных с перкутанным вмешательством. Этот факт диктует необходимость в создании систем, позволяющих предсказывать осложнения при различных методах лечения и помогающих определить оптимальную тактику лечения при камнях разного расположения, размера, состава для каждого отдельно взятого пациента.

А. Aminsharifi и соавт. в журнале «Journal of Endourology» опубликовали результаты создания и обучения искусственной нейронной сети, которая может предсказывать послеоперационные осложнения ПНЛ. Обучение нейросети проводилось на основе программного обеспечения MATLAB с использованием данных 200 пациентов. Тестирование проводили на примере 254 пациентов. В итоге точность и чувствительность системы при прогнозировании различных послеоперационных переменных (эффективность лечения и частота развития осложнений) колебались от 81,0 до 98,2%. Самыми значимыми предоперационными параметрами, влияющими на результат, стали площадь камней и их плотность [35].

Докторами из Красноярска (Ф.П. Капсаргин и соавт., 2015) предложена нейросетевая модель, позволяющая выбрать наиболее правильную тактику лечения МКБ. Обучение трехслойной нейросетевой модели производилось на основании данных 510 историй болезни и многомерного вектора, имеющего 28 входных параметров. Дистанционная литотрипсия выполнена 141 (27,6%) пациенту, литокинетическая терапия – 125 (24,5%). Эндоурологические методы лечения – уретероскопия, ПНЛ применены в 110 (21,6%) и 81 (15,9%) случаях соответственно. Открытые оперативные вмешательства проводили в 53 (10,5%) случаях. Исходные данные для обучения – 28 входных параметров: результаты клинического, инструментального и лабораторного исследований. Тестирование проводили на 22 примерах, при

этом ошибка экспертной системы составила 9%. Разработанная нейросетевая система классифицировала методы лечения МКБ со степенью уверенности в 91% [36].

Коллеги из Турции (I. Seckiner и соавт., 2017) разработали нейросетевую модель, которая предсказывает эффективность дистанционной нефролитотрипсии, анализируя такие входные данные, как: количество камней, их размер и расположение, плотность, расстояние от поверхности кожи до камня, угол шейки чашек, наличие или отсутствие гидронефроза. Всего в разработке использовались данные 203 пациентов. Впоследствии пациентов разделили на 3 группы: обучающая группа (n=139), группа проверки (n=32) и тестовая группа (n=32). Анализ искусственной нейросети показал, что точность прогноза эффективности дистанционной ударно-волновой литотрипсии (достижение полной дезинтеграции камней почек) составила 99,25% в обучающей группе, 85,48% – в проверочной и 88,70% – в тестовой [37].

В Республике Корея в 2018 г. также представили систему принятия решения с использованием алгоритма машинного обучения для прогнозирования эффективности лечения после однократного сеанса ударно-волновой литотрипсии при камнях мочеочечника. Всего в исследование включен 791 пациент. Модели принятия решений построены со всеми возможными комбинациями факторов. Модель с 15 факторами имела точность более 92%, и среднее значение ROC AUC при проведении ROC-анализа составило 0,951. Тремя основными факторами, влияющими на результат, стали объем камня, его длина и плотность [38].

В Курске в 2014 г. защищена докторская диссертация на тему «Математическое моделирование и алгоритмизация прогнозирования, диагностики, профилактики и лечения мочекаменной болезни» (А.Г. Коцарь). Разработали математическую модель прогнозирования рецидива образования камней мочевого выделительной системы, которая учитывала индивидуальные факторы риска и особенности течения МКБ. Созданная модель продемонстрировала высокую прогностическую ценность (специфичность – 0,98, чувствительность – 0,89). Следование тактике по профилактике, основанной на данных математического алгоритма, приводило к статистически значимому снижению частоты рецидивов заболевания с 75 до 8,7%. С целью оценки эффективности алгоритмов по выбору тактики лечения мочекаменной болезни проведен анализ результатов лечения 500 больных с МКБ. Анализ являлся проспективным слепым рандомизированным. В 1-ю группу вошли пациенты (n=250), которые получали лечение в соответствии с рекомендациями, предложенными алгоритмами. А пациентам 2-й группы (n=250) проводили лечение в соответствии с традиционными клиническими рекомендациями. По результатам работы рационализация выбора лечебной тактики с применением математической модели привела к повышению эффективности лечения и снижению сроков госпитализации. Применение рекомендаций, предложенных созданной программой, приводило к снижению риска возникновения осложнений и неблагоприятных исходов лечения у пациентов с МКБ на 64,7–100% [39].

В публикации есть информация по поводу планов создания информационно-аналитической автоматизированной системы «МЕГАЛИТ» с целью оптимизации диагностики и лечения МКБ (М.П. Кривенко, 2013). Создание системы осуществлялось ИПИ РАН совместно с НИИ урологии Минздрава России в рамках серии совместных научно-исследовательских работ. Однако последующий поиск работ, касающихся результатов разработки, не увенчался успехом [40].

В университете Пекина (X. Zhu и соавт.) создали нейросетевую прогностическую модель с использованием алгоритма машинного обучения XGBoost, которая способна с высокой точностью прогнозировать эффективность (полная элими-

нация конкрементов) использования гибкой ретроградной литотрипсии при удалении камней почек. Проведен ретроспективный анализ данных 201 пациента, перенесших ретроградную гибкую литотрипсию. Сравнились следующие факторы: возраст пациента, индекс массы тела, количество камней, объем камней и их плотность, наличие гидронефроза. При камнях в нижних чашечках почки оценивались также такие анатомические параметры, как угол шейки чашки, ширина и длина шейки чашек. Прогностическая ценность нейросетевой модели оценивалась проспективно на основе данных 71 пациента. Результаты показали, что общая точность прогнозирования, специфичность, чувствительность модели составила 81,4, 87,0 и 68,0% соответственно. Главными прогностическими факторами являлись объем камня, его средняя и максимальная плотность, а также индекс массы тела пациента [41].

В журнале «International Brazilian Journal of Urology» I. Seckiner и соавт. в 2017 г. опубликовали работу, в которой рассказали о разработке прототипа модели искусственной нейронной сети, позволяющей прогнозировать эффективность дистанционной ударно-волновой литотрипсии при камнях почек. В обучающую группу вошли данные 139 пациентов, в проверочную и тестовую группу – по 32 пациента соответственно. В обучении и дальнейшей оценке модели использовались 11 параметров пациентов. В результате анализа нейросетевая модель показала точность прогнозирования эффективности дистанционной литотрипсии в обучающей группе – 99,25%, в проверочной и тестовой группе – 85,48 и 88,7% соответственно [37].

Анализ литературы показал, что идет активное развитие компьютерных информационных технологий с использованием нейросетевых моделей, позволяющих рационализировать тактику лечения пациентов, в частности с МКБ.

При этом количество и качество разработанных программ, помогающих практикующему врачу принимать решения в спорных, сложных ситуациях, является недостаточным. Выбор метода лечения с прогнозированием исходов и осложнений при камнях мочеочечника разного размера, плотности и расположения – именно одна из таких ситуаций.

В ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ежегодно проводятся сотни операций по дезинтеграции конкрементов. С целью персонализации подхода к ведению пациентов с МКБ, повышения достоверности прогнозирования результатов лечения и как следствие – повышения эффективности лечения на базе урологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» в рамках научно-исследовательской работы кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» совместно с кафедрой высшей математики №1 ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники» планируют разработать и внедрить в практику программы с использованием нейросетевых моделирования. Такая программа позволит стандартизировать выборы метода лечения камней мочеочечника и поможет практикующему врачу принимать сложные решения в нестандартных ситуациях, что приведет к повышению эффективности и качества оказываемой медицинской помощи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Литература/References

- Knoll T et al. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis. Eur Urol Suppl 2010; 9: 802–6.
- Turk C и др. Мочекаменная болезнь. Пер. О.В. Антонова; ред. Н.А. Григорьев. Европейская ассоциация урологов, 2016.  
[Turk C et al. Urolithiasis disease. Per. O.V. Antonova; ed. ON. Grigoriev. European Association of Urology, 2016 (in Russian).]

3. Tiselius HG, Davison AM, Cameron JS et al. Aetiological factors in stone formation. Oxford textbook of clinical nephrology, 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2008; p. 1201–23.
4. Indridason OS et al. Epidemiology of kidney stones in Iceland: a population-based study. Scand J Urol Nephrol 2009; 40 (3): 215–20.
5. Chang IH, Kim KD, Moon YT et al. Possible Relationship between Metabolic Syndrome Traits and Nephrolithiasis: Incidence for 15 Years According to Gender. Korean J Urol 2011; 52 (8): 548–53.
6. Romero H, Akpinar DG, Assimos V. Kidney Stones: A Global picture of prevalence, incidence, and associated risk actors. Rev Urol 2010; 12 (2): 86–96.
7. Аполихин О.И. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. Эксперим. и клин. урология. 2010; 1: 4–11.
8. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни – комплексная медицинская проблема. Consilium Medicum. Урология. 2003; 5 (1): 18–22. [Dzeranov N.K. Treatment of urolithiasis is a complex medical problem. Consilium Medicum. Urology. 2003; 5 (1): 18–22 (in Russian).]
9. Лопаткин Н.А., Яненко Э.К. Мочекаменная болезнь. Рус. мед. журн. 2000; 8 (3): 117–20. [Lopatkin N.A., Ianenko E.K. Mochekamennaya bolezni'. Rus. med. zhurn. 2000; 8 (3): 117–20 (in Russian).]
10. Аляев Ю.Г., Руденко Е.В. и др. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью. Рос. мед. журн. 2010; 8: 14–8. [Aliaev Yu.G., Rudenko E.V. et al. Sovremennye aspekty medikamentoznogo lecheniia bol'nykh mochekamennoi bolezni'u. Ros. med. zhurn. 2010; 8: 14–8 (in Russian).]
11. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. [Tiktinsky O.L., Alexandrov V.P. Urolithiasis disease. Saint Petersburg: Peter, 2000 (in Russian).]
12. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников. М., 2011. [Borisov V.V., Dzeranov N.K. Urolithiasis disease. Therapy of patients with kidney and ureteral stones. Moscow, 2011 (in Russian).]
13. Львович Е.Я., Фролов В.Н. Интегрированная информационная система интеллектуальной поддержки принятия решений при организации нозологоориентированной медицинской помощи. Системный анализ и управление в биомед. системах. 2007; 6 (2): 273–6. [L'vovich E.Ya., Frolov V.N. Integrirovannaya informatsionnaya sistema intellektual'noi podderzhki priiniatiia reshenii pri organizatsii nozologoorientirovannoi meditsinskoi pomoshchi. Sistemyi analiz i upravlenie v biomed. sistemakh. 2007; 6 (2): 273–6 (in Russian).]
14. Зезюков Д.Н., Зезюкова Ю.Б., Котова А.В. и др. Логическое моделирование процесса диагностики, лечения и применения решений при выборе хирургической компоненты. Системный анализ и управление в биомед. системах. 2005; 4 (3): 280–3. [Zesjukov D.N., Zesjukova Yu.B., Kotova A.V. et al. Logicheskoe modelirovanie protsessa diagnostiki, lecheniia i primeneniia reshenii pri vybore khirurgicheskoi komponenty. Sistemnyi analiz i upravlenie v biomed. sistemakh. 2005; 4 (3): 280–3 (in Russian).]
15. Корневский Н.А. Проектирование нечетких решающих сетей, настраиваемых по структуре данных для задач медицинской диагностики. Системный анализ и управление в биомед. системах. 2005; 4 (1): 12–20. [Korenevskii N.A. Proektirovanie nechetkikh reshaiushchikh setei, nastraivaemykh po strukture dannykh dlia zadach meditsinskoi diagnostiki. Sistemnyi analiz i upravlenie v biomed. sistemakh. 2005; 4 (1): 12–20 (in Russian).]
16. Жарко В.И., Цыбин А.К., Малахова И.В. и др. Здоровье народа и программа развития здравоохранения Республики Беларусь. Вopr. организации и информатизации здравоохранения. 2006; 4: 3–7. [Zharko V.I., Tsybin A.K., Malakhova I.V. et al. Zdorov'e naroda i programma razvitiia zdравookhraneniia Respubliki Belarus'. Vopr. organizatsii i informatizatsii zdравookhraneniia. 2006; 4: 3–7 (in Russian).]
17. Ковалев В.А., Литвин А., Жариков О.Г. Современные возможности использования некоторых экспертных систем в медицине. Врач и информ. технологии. 2008; 5: 24–30. [Kovalev V.A., Litvin A., Zhariikov O.G. Sovremennye vozmozhnosti ispol'zovaniia nekotorykh ekspertnykh sistem v meditsine. Vrach i inform. tekhnologii. 2008; 5: 24–30 (in Russian).]
18. Хайкин С. Нейронные сети: полный курс. 2-е изд. М.: Вильямс, 2006. [Khaikin S. Neural networks: a complete course. 2nd ed. Moscow: Williams, 2006 (in Russian).]
19. Миркес Е.М. Нейроинформатика: учеб. пособие для студентов. Красноярск: ИПЦ КГТУ, 2002. [Mirkes E.M. Neuroinformatics: textbook. manual for students. Krasnoyarsk: IPC KSTU, 2002 (in Russian).]
20. Лукьянов И.В., Демченко Н.А., Аюпов И.П. Математическое моделирование послеоперационного течения рака простаты. Мед. вестн. Башкортостана. 2011; 2: 244–8. [Luk'ianov I.V., Demchenko N.A., Aiupov I.P. Matematicheskoe modelirovanie posleoperatsionnogo techeniia raka prostaty. Med. vestn. Bashkortostana. 2011; 2: 244–8 (in Russian).]
21. Петров С.В., Корневский Н.А. и др. Применение информационных технологий при урологических заболеваниях. Фундам. исследования. 2015; 1 (Ч. 4): 810–3. [Petrov S.V., Korenevskii N.A. et al. Primenenie informatsionnykh tekhnologii pri urologicheskikh zabolevaniakh. Fundam. issledovaniia. 2015; 1 (Ch. 4): 810–3 (in Russian).]
22. Naito S, Kuroiwa K, Kinukawa N et al. Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigators Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 2008; 180: 904–9.
23. Snow PB, Smith DS, Catalona WJ. Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study. J Urol 1994; 152: 1923–6.
24. Babaian J, Fritsche H, Ayala A et al. Performance of a neural network in detecting prostate cancer in the prostate-specific antigen reflex range of 2.5 to 4.0 ng/mL. Urology 2000; 56: 1000–6.
25. Соловов В.А. Нейросетевой анализ в диагностике рака предстательной железы. Вестн. СамГУ – Естественнонауч. сер. 2005; 5 (39): 209–14. [Solovov V.A. Neurosetevoi analiz v diagnostike raka predstatel'noi zhelezy. Vestn. SamGU – Estestvennonauch. ser. 2005; 5 (39): 209–14 (in Russian).]
26. Лукьянов И.В. Симптомы нижних мочевых путей: перспективы диагностических и лечебных мероприятий с применением элементов искусственного интеллекта. Consilium Medicum. 2008; 2 (4): 24–6. [Lukyanov I.V. Lower urinary tract symptoms: perspectives of diagnostic and therapeutic measures using the elements of artificial intelligence. Consilium Medicum. 2008; 2 (4): 24–6 (in Russian).]
27. Ганцев Ш.Х., Зимичев А.А., Хрисанов Н.Н., Климентьева М.С. Применение нейронной сети в прогнозировании рака мочевого пузыря. Мед. вестн. Башкортостана. 2010; 3: 44–6. [Gantsev Sh.Kh., Zimichev A.A., Khrisanov N.N., Kliment'eva M.S. Primenenie neuronnoi seti v prognozirovanii raka mochevogo puzыria. Med. vestn. Bashkortostana. 2010; 3: 44–6 (in Russian).]
28. Демченко Н.А. Нейросетевое прогнозирование и мониторингирование больных после радикальной позадилоной простатэктомии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. [Demchenko N.A. Neurosetevoe prognozirovaniie i monitorirovanie bol'nykh posle radikal'noi pozadiloi prostatektomii. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2015 (in Russian).]
29. Попков В.М., Шатылко Т.В., Королев А.Ю. и др. Оптимизация PSA-скрининга с помощью искусственного интеллекта. Мед. вестн. Башкортостана. 2015; 10 (3): 232–5. [Popkov V.M., Shatylo T.V., Korolev A.Yu. et al. Optimizatsiia PSA-skrininga s pomoshch'iu iskusstvennogo intellekta. Med. vestn. Bashkortostana. 2015; 10 (3): 232–5 (in Russian).]
30. Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Прилепская Е.А. и др. Компьютерные системы поддержки принятия решений в диагностике рака предстательной железы. Эксперим. и клин. урология. 2016; 4: 52–5. [Nikitaev V.G., Pronichev A.N., Prilepskaia E.A. et al. Komp'yuternye sistemy podderzhki priiniatiia reshenii v diagnostike raka predstatel'noi zhelezy. Ekspirim. i klin. urologiia. 2016; 4: 52–5 (in Russian).]
31. Ершов А.В., Капсаргин Ф.П., Бережной А.Г., Мылтыгашев М.П. Экспертные системы в оценке данных урофлуограмм. Вестн. урологии. 2018; 6 (3): 12–6. [Ershov A.V., Kapsargin F.P., Berezhnoi A.G., Myltygashiev M.P. Ekspertnye sistemy v otsenke dannykh urofluogramm. Vestn. urologii. 2018; 6 (3): 12–6 (in Russian).]
32. Sfoungaristos S, Gofrit ON, Yulkin V et al. External validation of CROES nephrolithometry as a preoperative predictive system for percutaneous nephrolithotomy outcomes. J Urol 2015. DOI: 10.1016/j.juro.2015.08.079
33. Taily T, Okhunov Z et al. Multicenter External Validation and Comparison of Stone Scoring Systems in Predicting Outcomes After Percutaneous Nephrolithotomy J Endourol 2016; 30 (5): 594–601. DOI: 10.1089/end.2015.0700
34. De Nunzio C, Bellangino M, Voglino OA et al. Value of CROES, S.T.O.N.E nomograms and Guy's stone score as preoperative predictive system for percutaneous nephrolithotomy (PCNL) outcomes. Eur Urol Suppl 2017; 16 (3): e941.
35. Aminsharif A, Irani D et al. Artificial Neural Network System to Predict the Postoperative Outcome of Percutaneous Nephrolithotomy. J Endourology 31 (5): 461–7. DOI: 10.1089/end.2016.0791
36. Капсаргин Ф.П., Ершов А.В., Зуева Л.Ф. и др. Применение нейронных сетей в выборе метода лечения мочекаменной болезни. Омский науч. вестн. 2015; 1: 68–70. [Kapsargin F.P., Ershov A.V., Zueva L.F. et al. Primenenie neuronnykh setei v vybore metoda lecheniia mochekamennoi bolezni. Omskii nauch. vestn. 2015; 1: 68–70 (in Russian).]
37. Seckiner I, Seckiner S et al. A neural network – based algorithm for predicting stone-free status after ESWL therapy. Int Braz J Urol 2017; 43: 1110–4. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0630
38. Choo M, Uhm S et al. A Prediction Model Using Machine Learning Algorithm for Assessing Stone-Free Status after Single Session Shock Wave Lithotripsy to Treat Ureteral Stones. J Urol 2018; 200: 1–7. DOI: 10.1016/j.juro.2018.06.077
39. Коцарь А.Г. Математическое моделирование и алгоритмизация прогнозирования, диагностики, профилактики и лечения мочекаменной болезни. Дис. ... д-ра мед. наук. Курск, 2014.

[Kotsar' A.G. Matematicheskoe modelirovanie i algoritimizatsiia prognozirovaniia, diagnostiki, profilaktiki i lecheniia mochekamennoi bolezni. Dis. ... d-ra med. nauk. Kursk, 2014 (in Russian).]

40. Кривенко М.П., Голованов С.А. Информационно-аналитическая автоматизированная система «МЕГАЛИТ» в оптимизации и диагностики и лечения мочекаменной болезни. Информатика и ее применения. 2013; 7 (4): 82–93.

[Krivenko M.P., Golovanov S.A. Informatsionno-analiticheskaia avtomatizirovannaia sistema "MEGALIT" v optimizatsii i diagnostiki i lecheniia mochekamennoi bolezni. Informatika i ee primeneniia. 2013; 7 (4): 82–93 (in Russian).]

41. Zhu XH, Yang MY, Xia HZ et al. Application of machine learning models in predicting early stone-free rate after flexible ureteroscopic lithotripsy for renal stones. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2019; 51 (4): 653–9. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.04.010

---

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Туманян Саргис Сергеевич** – аспирант каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sargis\_tumanyan@mail.ru

**Лукьянов Игорь Вячеславович** – канд. мед. наук, проф., доц., зав. учебной частью каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Лоран Олег Борисович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Sargis S. Tumanian** – Graduate Student, Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sargis\_tumanyan@mail.ru

**Igor V. Luk'ianov** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Medical Academy of Continuous Professional Education

**Oleg B. Loran** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Medical Academy of Continuous Professional Education

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Таргетная биопсия простаты в диагностике рака предстательной железы: результаты проспективного группового исследования

А.В. Окишев<sup>✉1</sup>, А.В. Говоров<sup>2</sup>, А.О. Васильев<sup>2</sup>, А.В. Садченко<sup>1</sup>, К.Б. Колонтарев<sup>2</sup>, А.В. Бормотин<sup>2</sup>, Ю.А. Ким<sup>1,2</sup>, Б.А. Кузин<sup>2,3</sup>, К.К. Рамазанов<sup>1,2</sup>, Д.Ю. Пушкарь<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по городу Москве», Москва, Россия

✉okishev.art@gmail.com

## Аннотация

**Цель.** Улучшить выявляемость рака предстательной железы (РПЖ), сравнить методики таргетной биопсии – когнитивную биопсию под контролем магнитно-резонансной томографии с биопсией под контролем гистосканирования, используя в качестве контрольного метода рандомизированную биопсию простаты из 12 точек.

**Материалы и методы.** 145 респондентов, перенесших рандомизированную биопсию простаты в сочетании с таргетными методиками, разделены на 3 выборки в соответствии с методами таргетной биопсии. В результате выявляемость РПЖ таргетными методами сравнили между собой и с рандомизированной биопсией в качестве контрольного метода. Результаты подвергнуты статистической обработке с целью формирования выводов исследования.

**Результаты.** Выявляемость РПЖ в группе когнитивной биопсии составила 64,4%, в группе гистофузион-биопсии – 51,1%, в группе когнитивной биопсии с гистофузией – 69% ( $p < 0,05$ ). Выявляемость РПЖ при сравнении положительных таргетных биоптатов статистически значимо не отличалась между методами (38 и 36%,  $p = 0,05$ ). Процент позитивных биоптатов оказался выше при выполнении гистофузион-биопсии (34,2%), чем при когнитивной биопсии (29,7%), частота клинически значимого рака выше по результатам таргетных методов по сравнению с рандомизированной биопсией (73% против 37,5%,  $p < 0,05$ ). Максимальная частота осложнений при сочетании применения изучаемых прицельных методик составила 13,6%, при том что все осложнения относились к 1-й категории по шкале Clavien–Dindo.

**Заключение.** Для оптимизации диагностики РПЖ целесообразно использовать сочетание прицельных и «рандомизированных» вколов. Сочетание изученных таргетных методов продемонстрировало высокую эффективность и безопасность. Проведение гистофузион-биопсии по унифицированной методике позволяет получить информацию о клинико-морфологических характеристиках аденокарциномы простаты, по прогностической ценности практически не уступающую данным когнитивной биопсии, выполняемой с учетом результатов магнитно-резонансной томографии.

**Ключевые слова:** гистофузия, гистосканирование, таргетная биопсия предстательной железы, прицельная биопсия.

**Для цитирования:** Окишев А.В., Говоров А.В., Васильев А.О. и др. Таргетная биопсия простаты в диагностике рака предстательной железы: результаты проспективного группового исследования. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 69–73. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200562

Original Article

## Targeted prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: results from a prospective cohort study

Artem V. Okishev<sup>✉1</sup>, Alexander V. Govorov<sup>2</sup>, Alexander O. Vasilyev<sup>2</sup>, Anton V. Sadchenko<sup>1</sup>, Konstantin B. Kolontarev<sup>2</sup>, Alexey V. Bormotin<sup>2</sup>, Yuriy A. Kim<sup>1,2</sup>, Boris A. Kizun<sup>2,3</sup>, Kerim K. Ramazanov<sup>1,2</sup>, Dmitriy Y. Pushkar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the City of Moscow, Moscow, Russia

✉okishev.art@gmail.com

## Abstract

**Background.** Detection of prostate cancer by various targeting methods of prostate biopsy is an important problem now.

**Aim.** To improve the detection of prostate cancer (PCa), compare the methods of targeted biopsy – cognitive biopsy guided by MRI with biopsy guided by histoscanning, using a randomized biopsy of the prostate from twelve cores as a control method.

**Materials and methods.** A total of 145 respondents who underwent a randomized biopsy of the prostate in combination with targeted techniques were divided into 3 samples in accordance with the methods of targeted biopsy. In the results, the detectability by targeted methods was compared with each other and with a randomized biopsy as a control method. The results were subjected to statistical processing in order to form the conclusions of the study.

**Results.** The detection rate of prostate cancer in the cognitive biopsy group was 64.4%, in the histofusion group – 51.1%, in the cognitive biopsy with histofusion group – 69% ( $p < 0.05$ ). The detection of PCa when comparing positive targeted biopsies did not differ statistically significantly between the methods (38 and 36%,  $p = 0.05$ ). The percentage of positive biopsies was higher with histofusion biopsy (34.2%) than with cognitive biopsy (29.7%), the incidence of clinically significant cancer was higher according to the results of targeted methods compared with randomized biopsy (73% vs 37.5%,  $p < 0.05$ ). The highest complication rate with the combined use of the studied targeting techniques was 13.6%, while all complications belonged to the 1st category according to Clavien–Dindo.

**Conclusion.** To optimize the diagnosis of prostate cancer, it is advisable to use a combination of targeted and “randomized” cores. The combination of the targeted methods studied has been shown to be effective and safe. Carrying out a histofusion biopsy using a unified technique allows obtaining information on the clinical and morphological characteristics of prostate adenocarcinoma, which in terms of prognostic value is practically not inferior to the data of a cognitive biopsy performed taking into account the results of MRI. The use of targeted prostate biopsy methods increases the detection of clinically significant prostate cancer without adversely affecting the safety of the procedure in conjunction with standard prostate biopsy.

**Key words:** histofusion, histoscanning, targeted biopsy of prostate, targeted biopsy.

**For citation:** Okishev A.V., Govorov A.V., Vasilyev A.O. et al. Targeted prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: results from a prospective cohort study. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 69–73. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200562

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – злокачественная опухоль, в ряде случаев имеющая тенденцию к местному распространению и последующему метастазированию. Если рассматривать заболеваемость РПЖ в структуре воз-

растных групп, то, по данным Национального агентства по исследованиям злокачественных образований (подразделение Всемирной организации здравоохранения), в 2018 г. в мире выявлено всего 1 276 106 случаев рака простаты, из которых 893 346 (70%) случаев РПЖ зафиксировано у муж-

чин в возрасте от 45 до 74 лет. Таким образом, в 7 из 10 случаев рак простаты выявляют у мужчин трудоспособного возраста [1]. В Российской Федерации в 2018 г. среди мужчин распространенность РПЖ составила 41,3 на 100 тыс. населения, летальность в течение года с момента выявления остается значительной – 11,2 на 100 тыс. населения [2]. Стоит отметить, что среди всех злокачественных образований по заболеваемости и смертности в России РПЖ занимает 2 и 5-е места соответственно. Ожидается, что к 2025 г. прирост заболеваемости составит +13,3%, а смертности – +12,1% [3]. Необходимость улучшения диагностики РПЖ обусловлена сохраняющимися высокими показателями распространенности и летальности заболевания с тенденцией к росту показателей. В вопросе диагностики РПЖ особыми проблемами остаются точность и своевременность. До 2019 г. «золотым стандартом» выявления РПЖ считалась стандартная мультифокальная биопсия простаты под контролем ультразвука (сБП) [4]. Основным недостатком сБП считается высокая частота ложноотрицательных результатов (около 30%). С развитием методов визуализации появилась возможность дифференцировать ткань простаты как по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), так и с помощью модифицированных методов ультразвукового (УЗ) исследования. Метод МРТ для выявления участков, подозрительных на РПЖ, нашел активное применение с появлением протокола Prostate Imaging Reporting And Data System (PI-RADS) [5]. С 2012 по 2019 г. данный протокол претерпел уже 3-ю редакцию – в настоящее время актуальна система PI-RADS v2.1 [6, 7]. С внедрением стандартизации в процесс оценки участков, подозрительных на рак простаты, стали применять таргетную биопсию предстательной железы (ПЖ) [8]. Таргетная (прицельная) биопсия – получение биоптатов из подозрительных на РПЖ участков с помощью различных методов наведения биопсийной иглы. Биопсия под контролем МРТ имеет большую диагностическую ценность как при повторных биопсиях, так и у мужчин при первичных биопсиях простаты. На сегодняшний день известны данные крупных многоцентровых исследований (MRI-FIRST, PRECISION, 4M) [9–11], которые демонстрируют эффективность рутинного выполнения биопсии под контролем МРТ/с учетом данных МРТ пациентам с подозрением на рак простаты, не подвергавшимся биопсии. Одним из самых доступных сопряженных методов таргетной биопсии под контролем МРТ является когнитивная биопсия. Метод основан на выполнении МРТ ПЖ врачом-радиологом при участии врача-уролога с последующим проведением биопсии под УЗ-контролем подозрительных при МРТ участков ПЖ, во время которой врач мысленно совмещает изображение, полученное при МРТ, с изображением простаты в реальном времени. Наряду с МРТ при таргетной биопсии ПЖ особое место занимает HistoScanning™ – специально разработанная технология на основе УЗ-сканирования с целью идентификации раковых и нераковых тканей в составе солидных органов. Впервые опыт применения гистосканирования в урологии описан в 2008 г. [12]. Частота выявления рака простаты в результате гистосканирования, по данным разных авторов, варьирует от 38 до 46% [13]. Термин «гистофьюжн» используют для обозначения биопсии простаты под контролем гистосканирования. Роль доступ-



ных и экономически эффективных методов таргетной биопсии (когнитивная МР-биопсия, биопсия под контролем HistoScanning) с целью улучшения диагностики РПЖ однозначно не определена, поэтому, учитывая современные требования оказания помощи пациентам с подозрением на РПЖ, нами выполнено моноцентровое исследование.

**Материалы и методы**

Учитывая имеющиеся данные, решили использовать проспективный групповой дизайн исследования. Так, с 2018 по 2019 г. среди мужчин в возрасте от 45 до 72 лет при уровне общего простатспецифического антигена (ПСА) от 4 до 10 нг/мл с подозрением на РПЖ при отсутствии абсолютных или относительных противопоказаний отобрано 145 респондентов с учетом всех критериев. Далее респондентов разделили на 3 группы: 1-я группа/выборка – 45 человек (когнитивная таргетная биопсия – когТБ с учетом данных МРТ + стандартная биопсия), 2-я группа/выборка – 45 человек (гистофьюжн-биопсия + стандартная биопсия), 3-я группа/выборка – 45 человек (когТБ с учетом данных МРТ + гистофьюжн-биопсия + стандартная биопсия); рис. 1.

**Необходимое оснащение для проведения и воспроизведения исследования**

Для обеспечения соблюдения унифицированных протоколов выполнения биопсии простаты трансректальным методом нами использовано следующее оборудование: аппарат УЗ-исследования экспертного класса (рис. 2), станция гистосканирования (рис. 3), биплановый ректальный датчик с возможностью интеграции катушки гистосканинга (рис. 4), накладка на датчик со встроенным каналом для проведения иглы, биопсийный пистолет с иглой 18G×200 мм, бланк картирования ПЖ по системе PI-RADS v2.1 с отмеченными подозрительными участками (рис. 5), контейнер

**Таблица 1. Средние показатели по выборкам на этапе перед биопсией простаты**

Средние величины/выборки	Возраст, лет	Общий ПСА, нг/мл	Количество подозрительных участков при гистосканировании	Количество подозрительных участков при МРТ	Размер подозрительного участка при гистосканировании, см <sup>3</sup>	Размер подозрительного участка при МРТ, см <sup>3</sup>	Балл по PI-RADS v2.1
Выборка 1	64,9	8,1	–	1,6	–	0,8	3,3
Выборка 2	64,7	9,4	2,2	–	0,81	–	–
Выборка 3	60,8	7,7	1,8	1,5	1,01	1,25	3,6
Контроль	62,4	8,4	–	–	–	–	–

Рис. 2. УЗ-аппарат экспертного класса с трансректальным датчиком и катушкой для гистосканирования.



с анатомическим шаблоном простаты с пробирками, содержащими формалин (из расчета 1 пробирка – 1 биоптат).

#### **Показатели респондентов на этапах до статистического анализа**

В процессе исследования для удобства этапы разделены с учетом выполнения биопсии – данные на этапах до, в процессе биопсии и после выполнения биопсии. Далее данные до и в процессе биопсии будут представлены в табличном виде.

Перед выполнением биопсии предварительно были сформированы номинальные данные, которые представлены в табл. 1, 2. Завершающим этапом биопсии условно определили момент извлечения трансректального датчика. На этом этапе заканчивали измерение времени процедуры и начинали оценивать состояние пациента после процедуры.

Рис. 3. Станция гистосканирования.



Также проводили запись полученных в ходе процедуры данных в сводную таблицу. Выполняли проверку каждой пробирки с биоптатом – наличие биоптата в транспортной среде (повторно), герметичность пробирки, наличие маркировки в случае таргетных биоптатов; компоновку пробирок в контейнер, подготовку документации к отправке в патоморфологическую лабораторию. В отношении каждого пациента проводили мероприятия по оценке состояния здоровья в течение 2 ч после процедуры – оценку болевого синдрома по системе визуальной аналоговой шкалы, контроль

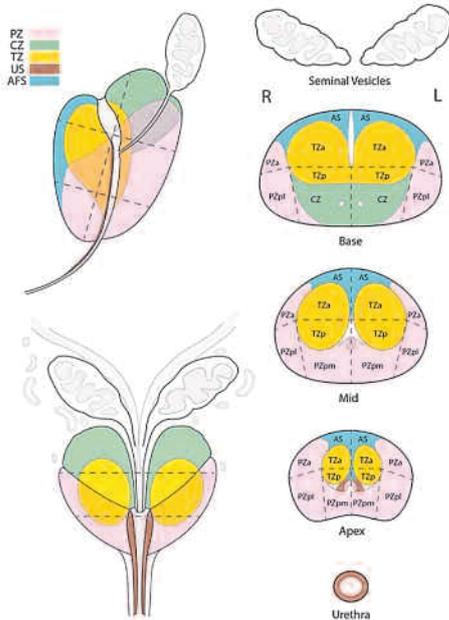
Таблица 2. Средние показатели во время выполнения биопсии простаты

	Средний объем простаты, см <sup>3</sup>	Среднее количество стандартных вколов	Среднее количество таргетных вколов	Среднее время выполнения биопсии, мин
Выборка 1	52,34	12,0	1,7	18,2
Выборка 2	49,92	11,2	2,8	15,7
Выборка 3	48,57	11,8	1,9	21,9
Контрольная группа	56,24	12,0	–	11,7

**Рис. 4. Ректальный датчик с интегрированной катушкой гистосканинга.**



**Рис. 5. Бланк картирования ПЖ по анатомическим зонам: PZ – периферическая зона, CZ – центральная зона, TZ – транзитная зона, US – ткань уретры, AFS – передняя фибромышечная строма [7].**

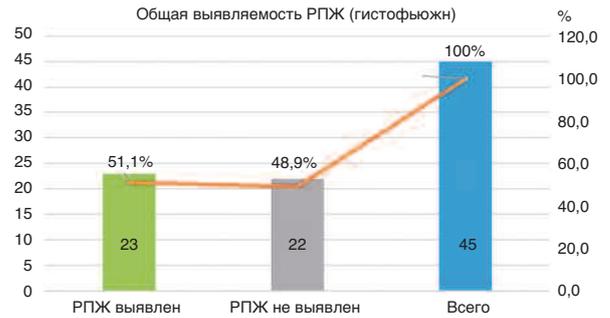


гемодинамики, оценку первого самостоятельного мочеиспускания, наличие или отсутствие кровотечения из прямой кишки и его степень. Спустя 5–6 дней проводили повторную консультацию по результатам патоморфологического исследования, во время которой у пациента фиксировали случаи нежелательных явлений и/или осложнений (при наличии) – продолжительность болевого синдрома, длительность гематурии/примеси крови в кале, просили дать общую оценку переносимости. После происходило заполнение пустующих граф сводной таблицы данных по каждой группе.

**Статистическая обработка полученных результатов**

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с использованием программы SAS 9.4. Проверку распределения на нормальность выполняли с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Для сравнения количественных данных в 2 не связанных между собой выборках

**Рис. 6. Диаграмма общей выявляемости РПЖ (гистофьюжн).**



**Рис. 7. Диаграмма общей выявляемости РПЖ (когнитивная биопсия).**



применяли Т-критерий Стьюдента для параметров, распределенных нормально, и U-критерий Манна–Уитни для параметров, распределение которых отличалось от нормального, а также для параметров, относящихся к порядковой шкале. Для сравнения номинальных переменных в 2 несвязанных совокупностях использовали критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат), а при наличии ограничений для его использования – точный критерий Фишера. Для сравнения количественных данных в 2 связанных совокупностях использовали непараметрический критерий Уилкоксона. Для сравнения качественных данных в 2 связанных совокупностях использовали критерий Мак-Немара. Уровень значимости (*p*) принимался равным 0,05 во всех описанных сравнениях. Для переменных эффективности рассчитаны чувствительность и специфичность для определения диагноза РПЖ, 95% доверительный интервал (ДИ) для пропорций и для разности пропорций методом Хаук–Андерсона, диагональное отношение шансов.

**Результаты**

На этапе межгруппового сравнения (выборки 1 и 2) общая выявляемость РПЖ в группе «гистофьюжн» составила 51,1% (23/45), при этом в группе «когнитивной биопсии» – 64,4% (29/45). Наглядно результаты представлены в виде диаграмм (рис. 6, 7). Достаточно высокие показатели выявляемости, вероятно, обусловлены изначально строгими критериями формирования выборок либо эффективностью дополнительных целевых биоптатов, выполненных по валидизированной технике, в дополнение к стандартным биоптатам по мультифокальной методике.

При сравнении характеристик только тех биоптатов, которые получены с использованием прицельных вколов, выявляемость РПЖ оказалась несколько выше при когнитивной биопсии, основанной на результатах МРТ, по сравнению с гистофьюжн-биопсией (38 и 36%, *p*=0,05); при этом процент позитивных биоптатов выше при гистофьюжн (34,2% по сравнению с 29,7%) при межгрупповом сравнении. Частота обнаружения клинически незначимого РПЖ при анализе целевых биоптатов, полученных

любим способом, достоверно меньше, чем при исследовании положительных «рандомизированных» вколов (73%,  $p < 0,05$ ). Общий процент ткани прицельных биоптатов, вовлеченной в опухолевый процесс (54,4%), оказался одинаковым при таргетной биопсии с учетом данных МРТ и гистифьюжн-биопсии, что позволяет считать соблюдение разработанного алгоритма выполнения гистифьюжн-биопсии залогом успешного получения гистологического материала хорошего качества. Частота развития осложнений прицельной биопсии с учетом данных МРТ (8,9%) и гистифьюжн-биопсии (11,1%) достоверно не отличалась от таковой при «рандомизированной» биопсии ( $p = 0,334$ ), причем все зарегистрированные осложнения относились к 1-й категории по шкале Clavien–Dindo. Сочетанное применение 2 таргетных методов у одного и того же пациента также не привело к значимому увеличению частоты или тяжести осложнений биопсии (13,6%).

Отдельно стоит выделить роль такого параметра, как плотность ПСА (PSA D), особенно при выполнении гистифьюжн-биопсии. Средняя PSA D в случае выявления РПЖ методом гистифьюжн составила 0,23 (0,10–0,44;  $p < 0,05$ ), из которых лишь 19% случаев имели PSA D < 0,15. В случаях отсутствия РПЖ в 64% наблюдения – PSA D < 0,15. Также стоит отметить, что средний объем подозрительного участка в случаях выявленного РПЖ при PSA D > 0,15 значимо больше, чем при PSA D < 0,15 в случае отсутствия РПЖ – 1,24 (0,89–3,8) см<sup>3</sup> и 0,67 (0,3–1,7) см<sup>3</sup> соответственно ( $p = 0,05$ ).

## Закключение

Для улучшения выявляемости клинически значимого РПЖ и снижения гипердиагностики РПЖ низкого риска целесообразно выполнять прицельную трансректальную биопсию ПЖ под контролем гистосканирования (гистифьюжн-биопсию). При выполнении прицельной биопсии простаты методом гистифьюжн следует соблюдать унифицированный алгоритм проведения биопсии. Для повышения прогностической ценности прицельной биопсии простаты под контролем гистосканирования при принятии решения о биопсии рекомендуется использовать показатель плотности общего ПСА крови. Для оптимизации выявляемости РПЖ следует проводить прицельную биопсию уча-

стков, подозрительных на наличие рака простаты, объем которых по данным гистосканирования составляет более 0,5 см<sup>3</sup> или которые относятся к 3-й категории или выше по шкале PIRADS v2.1. Для повышения информативности патоморфологического заключения по результатам биопсии простаты необходимо тесное взаимодействие уролога с врачом-патоморфологом, поскольку методика маркировки фрагментов ткани, получаемых при таргетной биопсии, до настоящего времени не унифицирована в разных лечебных учреждениях.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

1. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/>
2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>
3. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-line>
4. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2019.
5. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22: 746–57.
6. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015. Version 2. *Eur Urol* 2016; 69 (1): 16–40.
7. Turkbey B et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019; 76 (3): 340–51.
8. Thompson JE, Moses D, Shnier R et al. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *J Urol* 2014; 192: 67–74.
9. Rouviere O et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 100.
10. Kasivivanathan V et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 1767.
11. Van der Leest M et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol* 2019; 75: 570.
12. Braeckman J, Autier P, Garbar C et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101: 293–8.
13. Javed S, Chadwick E, Edwards AA et al. Does prostate HistoScanning™ play a role in detecting prostate cancer in routine clinical practice? Results from three independent studies. *BJU Int* 2014; 114 (4): 541–8.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Окишев Артем Вячеславович** – уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». E-mail: [okishev.art@gmail.com](mailto:okishev.art@gmail.com)

**Говоров Александр Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-3299-0574

**Васильев Александр Олегович** – канд. мед. наук, ассистент каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-5468-0011

**Садченко Антон Владимирович** – канд. мед. наук, уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого»

**Колонтарев Константин Борисович** – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

**Бормотин Алексей Владимирович** – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

**Ким Юрий Александрович** – аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого»

**Кузин Борис Александрович** – аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», уролог клинического госпиталя «ФКУЗ МСЧ МБД России по г. Москве»

**Рамазанов Керим Керимханович** – аспирант каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», уролог ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого»

**Пушкар Дмитрий Юрьевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

**Artem V. Okishev** – urologist, Spasokukotsky City Clinical Hospital. E-mail: [okishev.art@gmail.com](mailto:okishev.art@gmail.com)

**Alexander V. Govorov** – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0003-3299-0574

**Alexander O. Vasilyev** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-5468-0011

**Anton V. Sadchenko** – Cand. Sci. (Med.), Spasokukotsky City Clinical Hospital

**Konstantin B. Kolontarev** – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Alexey V. Bormotin** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Yuriy A. Kim** – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, urologist, Spasokukotsky City Clinical Hospital

**Boris A. Kuzin** – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Urologist of Clinical Hospital, Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the City of Moscow

**Kerim K. Ramazanov** – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, urologist, Spasokukotsky City Clinical Hospital

**Dmitriy Y. Pushkar** – D. Sci. (Med.), Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Саркоидоз, индуцированный цветной татуировкой

И.Ю. Голоусенко✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉igor\_golousenko5@mail.ru

## Аннотация

В статье описывается случай саркоидоза кожи, начавшегося через 3 года на месте цветной татуировки с дальнейшим вовлечением в патологический процесс внутригрудных лимфатических узлов и легочного интерстиция. Приводятся данные по составу красок, применяемых при татуировке, роли депонирования в дерме антигенного материала, приводящего к специфическому иммунному ответу. Подробно описываются клиника и диагностика этой формы саркоидоза.

**Ключевые слова:** цветная татуировка, саркоидная реакция кожи, распространенный саркоидоз, клиника, диагностика.

**Для цитирования:** Голоусенко И.Ю. Саркоидоз, индуцированный цветной татуировкой. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 74–76. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200564

Clinical Case

## Sarcoidosis induced by a color tattoo

Igor Yu. Golousenko✉

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉igor\_golousenko5@mail.ru

## Abstract

The article describes a case of skin sarcoidosis that began 3 years later at the site of a colored tattoo with further involvement of the intra-thoracic lymph nodes and pulmonary interstitium in the pathological process. Data on the composition of paints used for tattooing, the role of deposition of antigenic material in the dermis, leading to a specific immune response, are presented. The clinic and diagnosis of this form of sarcoidosis are described in detail.

**Key words:** color tattoo, sarcoid skin reaction, common sarcoidosis, clinic, diagnosis.

**For citation:** Golousenko I.Yu. Sarcoidosis induced by a color tattoo. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 74–76. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200564

Саркоидоз является достаточно редким заболеванием полиэтиологической природы. Его частота в Европе колеблется от 1,4 в Испании до 64 в Швеции на 100 тыс. человек. В России встречается в пределах от 2 до 7 на 100 тыс. взрослого населения. Саркоидоз кожи встречается с частотой 10–30%, или почти у каждого 3-го больного системным саркоидозом [1].

Большое значение в патогенезе кожных форм саркоидоза имеют депонирование в дерме антигенного материала с последующим фагоцитированием его макрофагами и индуцирование иммунного ответа.

Гистологическая картина саркоидоза кожи чаще всего характеризуется наличием «голой» эпителиоидно-клеточной гранулемы, т.е. без воспалительной реакции вокруг и внутри гранулемы, без казеоза (может встречаться фибриноидный некроз); наличием различного числа гигантских клеток типа Пирогова–Лангханса и типа инородных тел; неизменным или атрофичным эпидермисом. Все эти признаки используют при дифференциальной диагностике саркоидоза кожи и туберкулезной волчанки [1].

Саркоидные реакции кожи с вовлечением внутригрудных лимфатических узлов и легочного интерстиция могут быть вызваны разнообразными раздражителями, как химическими, так и инфекционными, и могут быть ограниченными и распространенными. Клиническая и гистологическая картины таких реакций неотличимы от классического саркоидоза. Описаны случаи вовлечения в патологический процесс кожи и легких при применении противовирусных препаратов, интерферона, инъекций гиалуроновой кислоты. В отдельных случаях саркоидная реакция может сформироваться на рубцах.

Сообщалось о саркоидоподобной гранулематозной реакции от воздействия акриловых или нейлоновых волокон, либо от воздействия пыли, либо от ходьбы по акриловым коврам. Волокна были идентифицированы в клетках гранулемы гистохимическими методами. Локальную саркоидную реакцию (ЛСР) в качестве этиологических факторов могут вызывать кремний, тальк, кварц, бериллий, цирконий, ртуть, шипы морских ежей. При этом поражения легких не

отмечается, в крови нет отклонения по всем показателям, проба Квейма отрицательная [2, 3].

Местные саркоидные реакции без признаков системного заболевания могут возникать при татуировке любым цветом. Цветная татуировка как причина ЛСР описана еще J. Madden в 1939 г. В одном случае она была обусловлена гальванической реакцией между красной ртутью и металлической пластиной [4].

Чтобы понять, почему татуировка может спровоцировать ЛСР, а в некоторых случаях стать частью генерализованного саркоидоза, проявляющегося изменениями в легких, лимфатических железах и так далее, необходимо знать состав краски, используемой в этой модной процедуре.

В состав пигментов входят как органические, так и неорганические соединения. Чаще всего используются краски, содержащие следующие ингредиенты:

- **Черный** – аморфный углерод или обычная сажа (от сжигания кости или сердцевины кампешового дерева). Также используются кристаллы магнетита, оксид железа и вюстит.
- **Коричневый** – в основном охра (оксид железа, перемешанный с глиной).
- **Красный** – киноварь (сульфид ртути), красный кадмий (селенид кадмия), оксид железа (ржавчина), сульфид ртути, нафтол.
- **Оранжевый** – селеносульфид кадмия либо сульфид железа.
- **Желтый** – сульфид кадмия, оксид хрома и куркума (куркумин).
- **Зеленый** – оксид хрома, хромат свинца, малахит.
- **Синий** – карбонат меди, оксид кобальта, лазурит, оксид хрома.
- **Фиолетовый** – пиррофосфат марганца, соли алюминия, диоксазин, карбазол.
- **Белый** – свинец белый (свинцовый карбонат), диоксид титана, оксид цинка, сульфат бария.

Также используются такие минералы, как анатаз и рутил [5].

Рис. 1. Мелкоузелковые высыпания на плече в области татуировки.



### Клиническое наблюдение

Больной С. 29 лет обратился с жалобами на высыпания на коже.

**Анамнез заболевания.** Считает себя больным с 2018 г., когда впервые появились высыпания в зоне татуировки на правом плече. Татуировка была начата в декабре 2014 г. и закончена в марте 2015 г. Обратился в частную клинику, с диагнозом «дерматит» лечился мазями без эффекта. Обратился в кожно-венерологический диспансер, с диагнозом «розовый лишай» ничем не лечился. С течением времени количество высыпаний в виде узелков на коже плеча увеличивалось, а летом 2020 г. появились единичные высыпания на лице и спине и при занятиях бегом стал быстрее уставать.

**Локальный статус.** В области цветной татуировки на правом плече имеются множественные папулы насыщенно-красного цвета, полушаровидные, размером от 0,3 до 0,5 см, местами сливающиеся в бляшки (рис. 1). Такие же единичные элементы имеются в обеих околоушных областях, на спине, верхней губе (рис. 2).

С подозрением на саркоидоз больному проведены гистологическое исследование двух элементов со спины, рентгенография и компьютерная томография (КТ) легких, клинический и биохимический анализ крови и мочи.

### Результаты лабораторных исследований

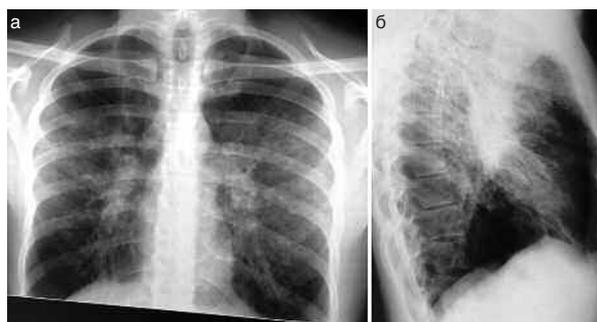
**Гистологическое исследование:** в верхних отделах дермы присутствуют «штампованные» эпителиоидные саркоидные гранулемы, разделенные тонкими прослойками коллагена, без признаков казеозного некроза с лимфоцитарным инфильтратом по периферии. В составе гранул обнаруживаются гигантские многоядерные клетки. Заключение: патологические изменения носят характер гранулематозного воспаления без признаков некроза, наиболее соответствуют саркоидозу.

**Анализ крови и мочи:** в общем анализе крови снижение лимфоцитов до 15,7% (норма 19,0–48,0%); биохимия: повы-

Рис. 2. Мелкоузелковые элементы на губе (а) и височной области (б).



Рис. 3. Фиброзные изменения обоих легких.



шение общего кальция до 2,94 ммоль/л (норма 2,20–2,65), ионизированного кальция до 1,30 ммоль/л (норма 1,05–1,23), креатинина до 120 мкмоль/л (норма 64–111), мочевой кислоты до 526,7 мкмоль/л (норма 162,0–448,0), снижение неорганического фосфора до 0,81 ммоль/л (норма 0,96–1,76). Общий анализ мочи без патологии.

**Рентгенография органов грудной полости:** в прямой и левой боковой проекциях определяется диффузное усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента, наиболее в средних и верхних отделах. Легочный рисунок ячеистого типа. Корни легких несколько расширены, структурность их снижена, тяжисты. Синусы плевральных полостей свободные. Диафрагма расположена типично, контуры ее четкие, ровные. Сердце и аорта не расширены. Заключение: рентгенологические признаки могут соответствовать интерстициальной пневмонии (фиброзные изменения обоих легких?); рис. 3.

**КТ органов грудной клетки:** на серии рентгеновских компьютерных томограмм толщиной срезов 5,0 и 1,0 мм (высокого разрешения) отмечаются распространенные двусторонние ретикулонодулярные изменения в легких, с утолщением перибронховаскулярного интерстиция в прикорневых зонах, более выражено на уровне верхнедолевых бронхов, с многочисленными мелкими (0,2–0,3 см) узелковыми уплотнениями, также отмечаются более крупные очаги размером до 0,5 см. Очаги расположены субплеврально, перибронхиально и периваскулярно. Кроме того, имеются мелкие очаги по ходу костальной и междолевой плевры.

Трахея и крупные бронхи проходимы, не деформированы, стенки бронхов немного утолщены; прослеживается ход сегментарных бронхов, просвет их сохранен. Структура средостения и корней легких дифференцирована, представлена бронхиальными и сосудистыми структурами. Внутригрудные лимфатические узлы в области ретрокавального пространства, парааортальные, паратрахеальные, бифуркационные и бронхопупльмонарные лимфатические узлы увеличены, размером от 6 до 20–21 мм, уплотнены. Топография магистральных сосудов средостения не изменена. Сердце без видимого увеличения камер, перикард тонкий. Аорта

**Рис. 4. Ретикулонодулярные изменения в легких, с утолщением перибронховаскулярного интерстиция в прикорневых зонах.**



не расширена. Плевральные полости свободны. Заключение: КТ-картина более соответствует саркоидозу, с поражением внутригрудных лимфоузлов и паренхимы легких (рис. 4).

### Заключение

Данные гистологического, рентгенологического и КТ-обследования, а также наличие в крови гиперкальциемии, лимфопении подтвердили диагноз саркоидоза кожи, легких и лимфатических узлов. При этом первичным органом, в котором возникла саркоидная реакция, следует считать кожу.

Интерес данного наблюдения заключается в том, что системный процесс возник из ЛСР, вызванного инородным антигенным материалом, попавшим в дерму в результате татуировки. Эти данные дают возможность врачам любой специальности предостерегать пациентов от модной, но опасной процедуры.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

### Литература/References

1. Диагностика и лечение саркоидоза. Федеральные согласительные клинические рекомендации. 2014. [Diagnostika i lechenie sarkoidoza. Federal'nye soglasitel'nye klinicheskie rekomendatsii. 2014. (in Russian).]
2. Кирдаков Д.Ф., Фомин В.В., Потехаев Н.Н. Саркоидоз кожи: клинические варианты и прогностическое значение. Фарматека. 2011; 18: 28–33. [Kirdakov D.F., Fomin V.V., Potekhaev N.N. Sarkoidoz kozhi: klinicheskie varianty i prognosticheskoe znachenie. Farmateka. 2011; 18: 28–33 (in Russian).]
3. Antonovich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. Arch Dermatol 2005; 141 (7): 869–72.
4. Nagamoto E, Fujisawa A, Jinnin M. A case of scar sarcoid on cosmetic tattoos successfully treated with intralesional corticosteroid injections. Dermatologica Sinica 2017; 141 (7): 869–72.
5. Available from: <http://tattoo-salony.ru>

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Голоусенко Игорь Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: [igor\\_golousenko5@mail.ru](mailto:igor_golousenko5@mail.ru)

Igor Yu. Golousenko – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: [igor\\_golousenko5@mail.ru](mailto:igor_golousenko5@mail.ru)

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Медико-социальная помощь лицам пожилого возраста (обзор литературы)

М.А. Королев✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия  
✉Korolev\_MA@msmsu.ru

## Аннотация

Оказание медико-социальной помощи людям пожилого возраста требует особого подхода по причине возрастных и социальных особенностей данного контингента. В связи с неуклонным старением населения все больше лиц этой возрастной группы требуют специального обслуживания. Анализ литературы свидетельствует о том, что основными проблемами данной области являются недостаточное количество стационарных медико-социальных учреждений, недоукомплектованность амбулаторно-поликлинических организаций врачами-гериатрами, отсутствие социальных работников медицинского профиля, необходимость повышения качества обслуживания больных гериатрического профиля, развитие инфраструктуры и оснащенности современным оборудованием.

**Ключевые слова:** лица пожилого возраста, медико-социальная помощь, социальное обслуживание.

**Для цитирования:** Королев М.А. Медико-социальная помощь лицам пожилого возраста (обзор литературы). Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 77–80. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200505

Review

## Medical and social assistance elderly persons (literature review)

Maxim A. Korolev✉

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia  
✉Korolev\_MA@msmsu.ru

## Abstract

Providing medical and social assistance to elderly people requires a special approach due to the age and social characteristics of this population. Due to the steady aging of the population, more and more people in this age group require special services. The analysis of the literature shows that the main problems in this area are the insufficient number of inpatient medical and social institutions, understaffing of outpatient clinics with geriatric doctors, the lack of medical social workers, the need to improve the quality of care for geriatric patients, the development of infrastructure and modern equipment.

**Key words:** elderly people, medical and social assistance, social services.

**For citation:** Korolev M.A. Medical and social assistance elderly persons (literature review). Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 77–80. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200505

## Введение

Сохранение здоровья и качества жизни лиц пожилого и старческого возраста является одной из важных задач государства. Основной целью общественного здравоохранения для данной категории лиц на протяжении многих лет являлось снижение смертности от инфекционных и хронических заболеваний. В настоящее время ключевые задачи также включают сохранение физических функций, психологического благополучия и профилактику гериатрических синдромов. Повышение продолжительности жизни и увеличение числа лиц пожилого возраста сопровождаются ростом распространенности хронических заболеваний и инвалидности среди населения Российской Федерации. При этом возрастает необходимость оптимизации медико-социального обслуживания данной категории лиц [1].

Под медико-социальной помощью понимают организацию лечебно-профилактических мер в условиях стационара и амбулаторно, имеющих цель сохранения и поддержания здоровья пожилых людей, обеспечения консультационного, реабилитационного и медицинского обслуживания. Стационарные учреждения включают дома престарелых, больницы и отделения сестринского ухода [2]. Активное старение предполагает адекватное поддержание физического, психического и социального благополучия, участие пожилых людей в социальной, экономической и других сферах жизни в соответствии со своими потребностями и возможностями. Ожидается, что в следующие 50 лет относительная доля взрослого населения возрастет в 4 раза. По некоторым оценкам, к 2050 г. число людей в возрасте старше 60 лет в мире достигнет почти 2 млрд [3].

В этой связи медико-социальная помощь должна стать одним из приоритетов политики государства в отношении пожилых. Сегодня основное внимание должно быть сосредоточено не только на поддержании здоровья и социальной

активности пожилых людей, но также на совершенствовании помощи и услуг в сфере медицинского обслуживания, особенно для лиц, имеющих хронические заболевания или инвалидность.

**Цель работы** – оценить медико-социальное обслуживание лиц пожилого возраста в мире и РФ.

## Материалы и методы

Выполнен анализ зарубежной и отечественной литературы по проблемам оказания медико-социальной помощи в пожилом возрасте в мире и РФ.

Наибольшая доля лиц в возрасте 60 лет и старше зарегистрирована в развитых странах, например, в Италии – 25,7%, Германии – 29,7%. Термины «демографический коллапс», «демографическая зима» или «опасное старение» все чаще используются для описания тенденций сокращения численности населения в Европейском союзе (ЕС) и преподносятся как одна из основных проблем социальной политики. Ожидается, что в 28 государствах – членах ЕС население в возрасте 65 лет и старше вырастет с 17,1% в 2008 г. до 23,5% в 2030 г. Так, в Ирландии население старше 65 лет к 2021 г. достигнет 15%. К 2030 г. доля пожилого населения Швеции вырастет до 23%, а Великобритании – до 31% [3].

Растущая группа пожилых пациентов в возрасте 85 лет и старше с повышенными потребностями медицинского обслуживания вызывает увеличение расходов на здравоохранение. Так, в США лица старше 65 лет составляют менее 15% населения, но на них приходится более 36% общих трат на здравоохранение. В Германии на пожилых людей с разными хроническими заболеваниями приходится более 30% всех затрат на рецептурные лекарства. В Великобритании пожилые люди составляют 2/3 всех потребителей медицинской помощи [4].

Принятие интегрированных моделей ухода за стареющим населением является одним из главных вопросов политики

в области старения в большинстве развитых стран. При этом акцент смещается с оказания неотложной помощи на профилактику и поддержание здоровья на оптимальном уровне. При таком подходе медико-социальная поддержка выходит на первый план. Ключевые особенности интегрированной помощи включают личностно-ориентированность, расширение прав и возможностей пожилых людей, сотрудничество между государственными и негосударственными организациями [5].

В этом контексте представляет интерес изучение опыта данной работы в специальном административном районе Китая – Гонконге, так как в этом регионе прогнозируется один из наиболее высоких ожидаемых показателей продолжительности жизни в мире. В частности, в 2015 г. доля лиц в возрасте 65 лет и старше в этом регионе составляла 15% [6]. Гонконг имеет широкий спектр медицинских и социальных услуг для пожилого населения, частично смоделированных по образцу Великобритании. Первичная помощь в основном предоставляется частными учреждениями, а более серьезное медицинское обслуживание обеспечивается правительством и государственными организациями. Разные формы государственных программ социального обеспечения предоставляют финансовую помощь нуждающимся. Также доступны услуги, предоставляемые центрами дневного ухода и бригадами по сестринскому уходу на дому. Политика правительства Гонконга направлена на содействие успешному и продуктивному старению населения, а также снижению спроса на дома престарелых.

Отсутствие легкодоступной первичной медицинской помощи, финансируемой государством, в Гонконге способствовало переводу услуг для пожилых людей в систему больниц, а также содействовало высокому уровню долгосрочной институциональной помощи с высоким показателем предотвращения смертности от всех причин по сравнению с другими странами. В отчете аналитического центра Our Hong Kong Foundation предложено объединять разные центры здравоохранения и социальной помощи [7]. В настоящее время правительство Гонконга разрабатывает разные модели первичной медико-санитарной помощи, например, создание медицинских центров на базе существующих общественных социальных центров при разных неправительственных организациях, где могут быть предусмотрены программы профилактики заболеваний, укрепления здоровья и лечения геронтологических синдромов под контролем среднего медицинского персонала. Эти центры будут тесно взаимосвязаны с работой семейных врачей и гериатров в государственных или частных учреждениях. Альтернативный подход – создание центров единой службы помощи, в которые будут входить как врачи, так и средний медицинский персонал. Основной функцией этих центров будет обеспечение медико-социального обслуживания в дополнение к обслуживанию, оказываемому стационарными или амбулаторными медицинскими учреждениями [6].

Также заслуживает внимания опыт Японии в оказании медико-социальной поддержки пожилым людям, составляющим значительную часть населения. Демографическая структура страны резко меняется с ростом тенденции к старению населения и снижению рождаемости. В частности, доля пожилого населения в возрасте 65 лет и старше достигла 25% в 2013 г., ожидается, что эта цифра превысит 30% в 2025 г. и достигнет 39,9% к 2060 г. [8]. В этой стране создана система финансирования здравоохранения, предоставляющая практически бесплатную помощь (физическое лицо оплачивает только 5%) для всех лиц старше 70 лет, включающую расширенное обслуживание, реабилитацию и дневной уход на дому [9]. Однако ожидается, что потребность в медицинской помощи в ближайшее время изменится как качественно, так и количественно. В связи с этим Н. Arai и соавт. [8] подчеркивают, что в отношении пожилых людей необходимо менять парадигму «Медицинская

помощь» на «Медико-социальная помощь и уход»; реорганизовывать больницы с созданием комплексной системы помощи и ухода на дому; вводить курс геронтологии или гериатрической медицины в каждом учебном медицинском заведении; создавать центры гериатрии и геронтологии для повышения качества медицинской помощи.

Интерес в области медико-социального обслуживания пожилых лиц представляет опыт США в рамках программы Community-based supports and services (CBSS). Более 20% людей в возрасте 60 лет и старше в настоящее время получают помощь CBSS, при этом более 90% из них страдают хроническими заболеваниями и социальной дезадаптацией различной степени. Ожидается, что число пожилых людей, которые будут обращаться в CBSS, значительно увеличится в ближайшие годы. CBSS предоставляет конкретные ресурсы для пожилых людей и лиц, осуществляющих уход за ними, в том числе оздоровительные программы, поддержку в сфере питания, образовательные программы по вопросам здоровья и старения, консультационные услуги для лиц, обеспечивающих уход, а также общую помощь по вопросам жилья, финансов и безопасности. CBSS также предоставляет возможности для вовлечения общественности и гражданского общества посредством разных волонтерских программ [10].

В РФ медико-социальному обслуживанию населения также уделяется серьезное внимание. Согласно сведениям, представленным Росстатом, в 2016 г. в нашей стране зарегистрировано свыше 35 млн лиц пенсионного возраста (24,5% населения), прогнозируется, что это число вырастет до 30,2% к 2035 г. Известно, что необходимость в медицинском обслуживании у данной категории лиц в несколько раз выше, чем у других возрастных групп [11].

Уровень обслуживания, обеспечиваемый государственными структурами медико-социального ухода стационарного типа, в значительной степени определяется финансовыми возможностями конкретного учреждения. При этом государственные и коммерческие организации покрывают лишь около 1/3 спроса нуждающихся в них. Это приводит к тому, что существенную часть лиц, требующих помощи, обычно направляют в терапевтические отделения больниц, не в полной мере способных осуществлять адекватное и в определенной мере специфическое обслуживание [2].

Одно только поступление пожилого человека в стационарное учреждение влечет за собой длительное психоэмоциональное напряжение и изменение устоявшегося образа жизни. Непривычные условия, смена социального положения, незнакомый коллектив становятся фактором напряжения для данной категории лиц, что накладывает определенный отпечаток на дальнейшее качество жизни. Оценка эффективности государственной системы социального обслуживания России, проведенная в исследовании С.И. Шляфер, продемонстрировала ряд важных проблем в этой сфере. С 2000 по 2012 г. установлен рост почти на 19% числа пожилых лиц, живущих в стационарных медико-социальных учреждениях. Количество организаций, осуществляющих уход на дому, снизилось за этот период на 133 единицы, при этом востребованность их услуг существенно возросла. Одной из тенденций, прослеживающейся по результатам данной работы, является увеличение спроса пожилого населения на надомный уход, при этом одной из важнейших проблем в этой сфере является снижение численности персонала данных организаций из-за невысокой заработной платы и большого объема нагрузки [12].

Особое место в системе медико-социальной помощи пожилым людям занимают нестационарные учреждения. Например, объем амбулаторно-поликлинической помощи лицам 60 лет и старше в г. Москве составляет 80%, медпомощи на дому – свыше 50%. Соотношение надомного сестринского ухода у людей моложе и старше 60 лет составляет 1:6 [11]. В исследовании Е. Иващенко и соавт. [13]

произведена оценка работы Комплексного центра социального обслуживания населения г. Санкт-Петербурга. Результаты показали, что более 75% обращающихся за помощью – женщины, при этом больше 1/2 опрошенных – инвалиды I-й группы. Наиболее востребованными видами помощи, указанными 70–100% респондентов, явились приобретение товаров, провизии и лекарств, коммунальные платежи, клининговые услуги, приготовление еды. Пожелания пожилых людей, участвовавших в исследовании, сводились к повышению объема оказываемой безвозмездной помощи, финансовой поддержки, а также возможности пользоваться спецтранспортом. Авторы заключают, что, несмотря на достаточно высокую положительную оценку работы центра, необходимо дальнейшее расширение спектра предоставляемых услуг.

Оценка деятельности подобного учреждения Санкт-Петербурга, выполненная в другой работе, продемонстрировала, что у 98% лиц, обращающихся за помощью, нет возможности полностью обслуживать себя самим. Сотрудники центра наиболее часто предоставляют услуги по приобретению продуктовых и непродовольственных товаров, медикаментов, погашению коммунальных платежей, уборке жилого помещения и медобслуживанию. Нерешенные проблемы, выявленные в ходе анкетирования подопечных, – необходимость работы центра каждый день, включая субботу и воскресенье, а также повышение консультативных услуг врачей-специалистов. В целом работа данного учреждения обеспечивала снижение количества госпитализаций и переводов в стационарные медико-социальные заведения [14].

Необходимо отметить опыт г. Сургута, показавший, что из 226 лиц, пользующихся услугами нестационарного центра медико-социальной помощи, в возрасте 60 лет и старше находились 47 мужчин и 132 женщины. Общая заболеваемость обслуживаемых данным учреждением лиц составила более 3 тыс. случаев на 1 тыс. человек, из них более 42% – сердечно-сосудистые патологии, 12,7% – болезни опорно-двигательного аппарата, 11,6% – психоневрологические заболевания [15].

Отношение людей пожилого возраста к качеству обслуживания в учреждениях амбулаторно-поликлинического профиля в значительной степени зависит от состояния здоровья и социального положения. Инвалидность, социальная изолированность, одинокое проживание, небольшая пенсия существенно влияют на конечную оценку предоставляемых услуг. Анкетирование, проведенное в исследовании [16], показало, что почти 60% лиц старше трудоспособного возраста имеют доход, не превышающий прожиточного минимума, а 30% – ниже этого показателя.

Анализ степени соответствия оказываемой амбулаторно-поликлинической помощи ожиданиям пожилых людей демонстрирует, что данный контингент в целом удовлетворительно оценивает качество обслуживания и предоставляемых услуг. Например, в исследовании Н. Стасевич и соавт. 84,4% лиц пожилого возраста, имеющих хронические заболевания, полностью или частично удовлетворены качеством оказываемых услуг. Положительная оценка обслуживаемых лиц складывалась на основе таких факторов, как возможность самому выбирать гериятра, длительность первичного осмотра, сбор анамнеза и заинтересованность врача проблемами пациента, удовлетворенность качеством лечения и проводимых медицинских манипуляций, спецификой, длительностью терапии, а также итогом заключительного посещения специалиста. Вместе с тем 15,6% респондентов не удовлетворены работой медицинского учреждения [17]. В другой работе [16] оценку «неудовлетворительно» поставили 9,8% опрошенных.

Наиболее распространенные причины обращений в поликлинику в этой возрастной группе включают: лечение хронического заболевания в стадии обострения, профилактику обострений, покупку льготных рецептурных медикаментов, плановый диспансерный осмотр. Из проблем, с ко-

торыми анкетированные сталкивались при посещении амбулаторий, самыми частыми обозначены сложности с записью к врачу-специалисту, чрезмерно долгое время ожидания приема и ненадлежащая работа регистратурного отдела. Хотя к работе узких специалистов со стороны данной категории лиц особых претензий не высказывается, почти 70% указывают на необходимость наличия в амбулаторных медучреждениях врача-гериятра, 88,6% – необходимость наличия гериятрических центров [16]. Так, результаты изучения данной проблемы в Саратовской области свидетельствуют о том, что штатная численность врачебно-медицинского персонала поликлиник в целом находится на уровне 80–85% от нормативной, в том числе участковые терапевты – 50–67%, средний медперсонал – до 97%. При этом наблюдается уменьшение количества штатных должностей для специалистов гериятрического профиля более чем на 32% [18].

Со стороны врачей амбулаторно-поликлинических учреждений при оказании медицинской помощи пожилым людям обозначены следующие проблемы: данный контингент составляет большую часть всех больных; как правило, в подобных медицинских организациях нет специалистов-геронтологов, ориентированных только на работу с лицами старше 60 лет; отсутствует взаимодействие со специализированными центрами гериятрии; существует необходимость постоянного консультирования в области геронтологии. Свыше 60% врачей указывают на необходимость повышения квалификации в этой области, так как при лечении лиц старше трудоспособного возраста существуют свои особенности, имеет место большое количество сопутствующих патологий, а также больший процент смертности [16].

Востребованность медико-социальной помощи в обслуживании лиц старше 60 лет в учреждениях нестационарного типа возрастает с каждым годом. При этом ключевая роль должна отводиться врачам-гериятрам как специалистам, обладающим навыками диагностики и лечения пожилых людей. Соответственно, основные векторы работы по данному направлению сводятся к необходимости повышения подготовки медицинского персонала в сфере гериятрии; разработке, внедрению и использованию новых лечебных, профилактических и консультативных подходов, в том числе на дому; расширению материально-технической базы амбулаторных медицинских учреждений [19]. Кроме этого, важная роль должна отводиться подготовке профессиональных социальных работников медицинского профиля.

Одним из вариантов решения указанных проблем является создание отделов медико-социального обслуживания в виде структурных подразделений амбулаторных медицинских учреждений, целью которых будет оказание помощи людям, испытывающим сложности при очном посещении поликлиники. Эти отделы будут призваны решать задачи по установлению лиц, нуждающихся в медико-социальном обслуживании, оказанию лечебно-профилактических и реабилитационных процедур на дому, координации работы социальных служб, помощи в покупке и доставке медикаментов, медицинскому сопровождению при наблюдении у врача-специалиста, взаимодействию с организациями паллиативной медицины, информационно-консультативной поддержке, ведению соответствующей документации [11].

## Заключение

Проведенный анализ эффективности оказания медико-социальной помощи пожилым людям в мире и РФ дает основание заключить, что неуклонный рост численности данной категории лиц требует пересмотра существующих мер гериятрического сопровождения населения. Основные проблемы: недостаточное количество стационарных учреждений, оказывающих медико-социальную помощь; недоукомплектованность первичного звена нестационарных медицинских организаций медперсоналом гериятрического профиля; отсутствие социальных работников меди-

цинского профиля; потребность в повышении качества обслуживания лиц старше трудоспособного возраста в амбулаторно-поликлинических учреждениях; необходимость повышения объема и качества обслуживания пожилых людей на дому; оптимизация подходов к лечению и реабилитации больных с коморбидными заболеваниями; развитие соответствующей инфраструктуры и увеличение оснащенности медицинских организаций и организаций медико-социального профиля.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Литература/References

1. Башкирева А.С., Шестаков В.П., Свинцов А.А. и др. Системный анализ социального обслуживания лиц пожилого и старческого возраста в Российской Федерации. *Клин. геронтология.* 2015; 21 (3–4): 24–8.  
[Bashkireva A.S., Shestakov V.P., Svintsov A.A. et al. Sistemnyi analiz sotsial'nogo obsluzhivaniia lits pozhilogo i starchyeskogo vozrasta v Rossiiskoi Federatsii. *Klin. gerontologiya.* 2015; 21 (3–4): 24–8 (in Russian).]
2. Новокрещенова И.Г., Чунакова В.В. Организация медико-социального обслуживания граждан пожилого возраста. *Бюл. мед. интернет-конференций.* 2013; 3 (12): 1339–42.  
[Novokreshchenova I.G., Chunaikova V.V. Organizatsiia mediko-sotsial'nogo obsluzhivaniia grazhdan pozhilogo vozrasta. *Biul. ved. internet-konferentsii.* 2013; 3 (12): 1339–42 (in Russian).]
3. Paskaleva D, Tufkova S. Social and Medical Problems of the Elderly. *J Gerontol Geriatr Res* 2017; 6 (3). <https://www.longdom.org/open-access/social-and-medical-problems-of-the-elderly-2167-7182-1000431.pdf>
4. Wyman MF, Shiovitz-Ezra S, Bengel J. Ageism in the Health Care System: Providers, Patients, and Systems. In: *Contemporary Perspectives on Ageism.* Ed. L. Ayalon, C. Tesch-Römer. International Perspectives on Aging. Springer 2018; 19: 193–212.
5. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet* 2016; 387 (10033): 2145–54.
6. Woo J. Designing Fit for Purpose Health and Social Services for Ageing Populations. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14 (5): 457.
7. Yeoh EK, Lai AHY. An Investment for the Celebration of Aging. 2017. [http://ourhkfoundation.org.hk/sites/default/files/media/pdf/OHKF\\_20161206\\_Aging\\_eng.pdf](http://ourhkfoundation.org.hk/sites/default/files/media/pdf/OHKF_20161206_Aging_eng.pdf)
8. Arai H, Ouchi Y et al. Japan as the front-runner of super-aged societies: Perspectives from medicine and medical care in Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15 (6): 673–87.
9. Hospital design and development. In: *Planning, organisation and management of hospitals and nursing homes.* Ed. S.A. Tabish. First Edition. JayPee Brothers Medical Publishers; p. 498–509.
10. Siegler EL, Lama SD, Knight MG et al. Community-Based Supports and Services for Older Adults: A Primer for Clinicians. *J Geriatr* 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4339950/>
11. Сквирская Г.П., Сон И.М., Сененко А.Ш. и др. Отделение медико-социальной помощи взрослому населению и отделение по уходу: концепция и принципы организации. *Менеджер здравоохранения.* 2018; 1: 27–34.  
[Skvirskaiia G.P., Son I.M., Senenko A.Sh. et al. Otdelenie mediko-sotsial'noi pomoshchi vzrosloму naseleniiu i otdelenie po ukhodu: kontseptsii i printsipy organizatsii. *Menedzher zdravookhraneniia.* 2018; 1: 27–34 (in Russian).]
12. Шляфер С.И. Анализ показателей деятельности учреждений социального обслуживания граждан пожилого возраста в Российской Федерации. *Менеджер здравоохранения.* 2013; 10: 29–37.  
[Shliafer S.I. Analiz pokazatelei deiatel'nosti uchrezhdenii sotsial'nogo obsluzhivaniia grazhdan pozhilogo vozrasta v Rossiiskoi Federatsii. *Menedzher zdravookhraneniia.* 2013; 10: 29–37 (in Russian).]
13. Кирилук О.М., Иващенко Е.Н. Социальное обслуживание лиц пожилого возраста (на опыте центра социального обслуживания населения Московского района Санкт-Петербурга). *Теория и практика сервиса: экономика, социальная сфера, технологии.* 2010; 2 (4): 111–7.  
[Kiriliuk O.M., Ivashchenko E.N. Sotsial'noe obsluzhivanie lits pozhilogo vozrasta (na opyte tsentra sotsial'nogo obsluzhivaniia naseleniia Moskovskogo raiona Sankt-Peterburga). *Teoriia i praktika servisa: ekonomika, sotsial'naia sfera, tekhnologii.* 2010; 2 (4): 111–7 (in Russian).]
14. Эпельман Б.В. Актуальность проблемы и основные формы организации медико-социальной помощи пациентам пожилого возраста и инвалидам. *Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Медицина.* 2011; 1: 122–5.  
[Epel'man B.V. Aktual'nost' problemy i osnovnye formy organizatsii mediko-sotsial'noi pomoshchi patsientam pozhilogo vozrasta i invalidam. *Vestn. Ros. un-ta druzhby narodov. Ser. Meditsina.* 2011; 1: 122–5 (in Russian).]
15. Сульдин А.М. Организация медико-социальной помощи пожилым и инвалидам Сургута. *Человек. Спорт. Медицина.* 2005; 1 (4): 66–8.  
[Sul'din A.M. Organizatsiia mediko-sotsial'noi pomoshchi pozhilym i invalidam Surguta. *Chelovek. Sport. Meditsina.* 2005; 1 (4): 66–8 (in Russian).]
16. Новокрещенова И.Г., Сенченко И.К. Качество оказания медицинской помощи пожилым в амбулаторно-поликлинических условиях: по данным социологического исследования. *Саратовский науч.-мед. журн.* 2014; 10 (1): 21–6.  
[Novokreshchenova I.G., Senchenko I.K. Kachestvo okazaniia meditsinskoi pomoshchi pozhilym v ambulatorno-poliklinicheskikh usloviakh: po dannym sotsiologicheskogo issledovaniia. *Saratovskii nauch.-med. zhurn.* 2014; 10 (1): 21–6 (in Russian).]
17. Стасевич Н.Ю., Смыслов И.Н., Немсвердидзе Э.Я. Организационные основы совершенствования гериатрической помощи в медицинских учреждениях разной формы собственности. *Соц. аспекты здоровья населения.* 2015; 42 (2): 14.  
[Stasevich N.Yu., Smyslov I.N., Nemstveridze E.Ya. Organizatsionnye osnovy sovershenstvovaniia geriatricheskoi pomoshchi v meditsinskikh uchrezhdeniiakh raznoi formy sobstvennosti. *Sots. aspekty zdorov'ia naseleniia.* 2015; 42 (2): 14 (in Russian).]
18. Новокрещенова И.Г., Новокрещенов И.В., Сенченко И.К. Амбулаторно-поликлиническая помощь лицам пожилого и старческого возраста. *Клин. геронтология.* 2017; 23 (3–4): 13–8.  
[Novokreshchenova I.G., Novokreshchenov I.V., Senchenko I.K. Ambulatomo-poliklinicheskaia pomoshch' litsam pozhilogo i starchyeskogo vozrasta. *Klin. gerontologiya.* 2017; 23 (3–4): 13–8 (in Russian).]
19. Гитинова З.А., Магомедов Р.Г., Алиев А.К., Шамсудинов Р.С. К оценке амбулаторно-поликлинической помощи лицам пожилого и старческого возраста. *Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2017; 25 (2): 101–3.  
[Gitinova Z.A., Magomedov R.G., Aliev A.K., Shamsudinov R.S. K otsenke ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi litsam pozhilogo i starchyeskogo vozrasta. *Problemy sots. gigieny, zdravookhraneniia i istorii meditsiny.* 2017; 25 (2): 101–3 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Королев Максим Александрович** – ст. преподаватель каф. социальной медицины и социальной работы ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: Korolev\_MA@msmsu.ru

**Maxim A. Korolev** – Senior Lecturer, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: Korolev\_MA@msmsu.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Особенности синдрома старческой астении и системного интерлейкинового профиля у пожилых пациентов с сочетанной глаукомой и катарактой

М.М. Яблоков✉

Тамбовский филиал ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Тамбов, Россия;  
ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» Минобрнауки России, Курск, Россия  
✉yablokovanatalii@mail.ru

## Аннотация

Синдром старческой астении (ССА) у пожилых пациентов с сочетанной глаукомой и катарактой на фоне интерлейкинового дисбаланса практически не изучен.

**Цель.** Изучить особенности ССА и системного интерлейкинового профиля у пожилых пациентов с сочетанной глаукомой и катарактой.

**Материалы и методы.** В клинических условиях изучен ССА у 220 пациентов 60–74 лет с первичной глаукомой, сочетанной с катарактой, посредством опросника «Возраст не помеха». Содержание интерлейкинов (ИЛ) определяли в крови методом проточной цитометрии.

**Результаты.** ССА среди пациентов пожилого возраста с сочетанной глаукомой и катарактой выявлен в 33,1% случаев, а старческой преастении – в 30,9% случаев. Величина индекса СА составляет  $0,53 \pm 0,07$ , что соответствует выраженной СА. Формирование СА у обследованных пациентов с коморбидными офтальмологическими заболеваниями обусловлено в большей степени наличием хронических заболеваний, низкой самооценкой уровня собственного здоровья и неспособностью к быстрой ходьбе. Изменение системного интерлейкинового профиля у пожилых пациентов с глаукомой и катарактой характеризуется гиперпродукцией противовоспалительных (провоспалительных) ИЛ, прежде всего ИЛ-17 и ИЛ-2, а также достоверным снижением содержания противовоспалительных (провоспалительных) ИЛ.

**Заключение.** Наличие ССА у пожилых пациентов с глаукомой и катарактой ассоциируется с дисбалансом интерлейкинового статуса.

**Ключевые слова:** синдром старческой астении, пожилой возраст, глаукома, катаракта, интерлейкины.

**Для цитирования:** Яблоков М.М. Особенности синдрома старческой астении и системного интерлейкинового профиля у пожилых пациентов с сочетанной глаукомой и катарактой. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 81–83. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200499

Original Article

## Features of senile asthenia syndrome and systemic interleukin profile in elderly patients with combined glaucoma and cataract

Maxim M. Yablokov✉

Tambov branch of National Medical Research Center "Interdisciplinary Scientific and Technical Complex "Fedorov Eye Microsurgery", Tambov, Russia;  
Southwest State University, Kursk, Russia  
✉yablokovanatalii@mail.ru

## Abstract

The syndrome of senile asthenia in elderly patients with combined glaucoma and cataracts on the background of interleukin imbalance has not been practically studied.

**Aim.** To study the features of senile asthenia syndrome and systemic interleukin profile in elderly patients with combined glaucoma and cataract.

**Materials and methods.** In clinical conditions, the senile asthenia syndrome was studied in 220 patients aged 60–74 years with primary glaucoma combined with cataract, using the questionnaire "Age is not a hindrance". The content of interleukins was determined in the blood by flow cytometry.

**Results.** Senile asthenia syndrome among elderly patients with combined glaucoma and cataracts was detected in 33.1% of cases, with senile preasthenia syndrome – in 30.9% of cases. The value of the senile asthenia index is  $0.53 \pm 0.07$ , which corresponds to severe senile asthenia. The formation of senile asthenia in the examined patients with comorbid ophthalmic diseases is mainly due to the presence of chronic diseases, low self-esteem of their own health and inability to walk fast. Changes in the systemic interleukin profile in elderly patients with glaucoma and cataracts are characterized by hyperproduction of anti-inflammatory interleukins and, above all, blood interleukins 17 and 2, as well as a significant decrease in the content of anti-inflammatory interleukins.

**Conclusion.** Therefore, the presence of senile asthenia syndrome in elderly patients with glaucoma and cataracts is associated with an imbalance of interleukin status.

**Key words:** senile asthenia syndrome, old age, glaucoma, cataract, interleukins.

**For citation:** Yablokov M.M. Features of senile asthenia syndrome and systemic interleukin profile in elderly patients with combined glaucoma and cataract. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 81–83. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200499

## Введение

Наиболее распространенными офтальмологическими заболеваниями среди пожилых являются первичная глаукома и катаракта, выступающие ведущими причинами потери зрения. Первичная глаукома приводит к необратимой утрате зрения, и, по оценкам разных исследователей, в настоящее время в различных странах насчитывается от 66 до 105 млн человек с данным диагнозом [1–4]. С возрастом заболеваемость глаукомой увеличивается, и такая тенденция существует как в зарубежных странах, так и в Российской Федерации. Так, в РФ распространенность глаукомы среди возрастной когорты 40–45 лет составляет 1,5–1,7%, а среди населения старше 80 лет – 14,3% [5, 6].

В связи с постарением населения неуклонно возрастает частота катаракты, на долю которой приходится 47% всех заболеваний глаза [7]. Страдают катарактой преимущественно (78–80% случаев) лица пенсионного возраста.

Глаукома и катаракта, как известно, считаются возрастасоциированной патологией и часто сочетаются одновременно. У пациентов с глаукомой и катарактой формируется зрительный дефицит и другие гериатрические синдромы, среди которых недостаточно изученным является синдром старческой астении (ССА). Последний рассматривается как ведущий гериатрический синдром, развивающийся в результате совокупности инволютивных изменений и ассоциированный с возрастом заболеваний [8]. Неизвестными остаются также изменения системного интерлейкинового

**Таблица 1. Распределение пациентов пожилого возраста с сочетанной глаукомой и катарактой по наличию ССА (Р±mр, %)**

Проявление ССА	Удельный вес
Отсутствие ССА	35,9±3,2
Синдром старческой преастении	30,9±3,1
Легкий ССА	11,8±2,2
Умеренный ССА	12,7±2,2
Выраженный ССА	8,6±1,9
Итого	100,0

**Таблица 2. Величина ИСА у пожилых пациентов с сочетанной глаукомой и катарактой (M±m, баллы)**

Критерий ИСА	Значение показателя
Самооценка уровня собственного здоровья	0,51±0,06
Наличие хронических заболеваний	0,58±0,07
Оценка функционального состояния	0,47±0,05
ИМТ	0,39±0,03
Сила мышц при динамометрии	0,38±0,04
Способность к быстрой ходьбе	0,85±0,08
Средний ИСА	0,53±0,07

профиля у пациентов 60–74 лет с сочетанной глаукомой, катарактой и ССФ.

**Цель исследования** – изучение особенностей ССА и системного интерлейкинового профиля у пожилых пациентов с сочетанной глаукомой и катарактой.

## Материалы и методы

В клинических условиях на базе Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» в 2016–2019 гг. проведено обследование 220 пациентов 60–74 лет с первичной закрытоугольной глаукомой, сочетанной с катарактой. Диагноз закрытоугольной глаукомы и катаракты устанавливался на основании результатов комплексного офтальмологического обследования, включающего определение внутриглазного давления, визиометрию, статистическую компьютерную периметрию, биомикроскопию, тонографию, гониоскопию.

ССА выявлялся посредством валидированного опросника «Возраст не помеха» [9]. Индекс СА (ИСА) определялся в соответствии с рекомендациями А.Н. Ильницкого и соавт. [8]. Для расчета данного индекса оценивались следующие позиции: самооценка уровня собственного здоровья, наличие хронических заболеваний, оценка функционального состояния, индекс массы тела (ИМТ), сила мышц при динамометрии, способность к быстрой ходьбе. Интерпретировался ИСА так: 0,0–0,2 балла – отсутствие СА; 0,2–0,4 – умеренная СА; 0,4 балла и выше – выраженная СА. После выявления ССА пациенты разделены на 2 группы: 141 человек с ССА и 79 человек без него.

Содержание интерлейкинов (ИЛ) в крови определяли методом проточной цитометрии с применением специальных реактивов на приборе Beckton Dickinson FACS Canto 2 (USA).

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Статистическую обработку проводили с помощью прикладного пакета Statistica 10.0 и непараметрического критерия  $\chi^2$ .

## Результаты и обсуждение

Среди обследованных пациентов пожилого возраста с наличием сочетанной закрытоугольной глаукомы и катаракты ССА отсутствовал практически в 1/3 случаев (табл. 1). Однако статистически достоверно большая часть пациентов 60–74 лет с рассматриваемой коморбидной офтальмопатологией имела ССА различной степени выраженности ( $p<0,001$ ). Статистически значимо среди пациентов с различной выраженностью ССА преобладал синдром старческой преастении ( $p<0,001$ ). Данное различие достоверно по всем выделенным группам тяжести ССА у пациентов 60–74 лет с сочетанной закрытоугольной глаукомой и катарактой. Приблизительно равный удельный вес среди изученной группы приходится на легкий и умеренный ССА. Незначительно ниже доля пациентов, имеющих выраженный ССА ( $p>0,05$ ).

Определение ИСА у пациентов 60–74 лет с глаукомой и катарактой, имеющих указанные проявления ССА, показало выраженную СА в целом по группе (табл. 2). На формирование выраженного ССА у пациентов с обсуждаемой патологией оказывают влияние неспособность к быстрой ходьбе из-за зрительного дефицита, а также наличие хронических заболеваний и самооценка уровня собственного здоровья. В наименьшей степени ИСА формируется под воздействием ИМТ и силы мышц при динамометрии с одинаковым вкладом каждого параметра ( $p>0,05$ ).

Изучение особенностей интерлейкинового системного профиля выполнено отдельно в группе пациентов 60–74 лет с закрытоугольной глаукомой, катарактой и ССА и в группе сравнения, представленной пациентами того же возраста с аналогичными офтальмологическими заболеваниями, но с отсутствием ССА (табл. 3).

Оценивая произошедшие изменения в интерлейкиновом статусе в сравниваемых группах, необходимо отметить прежде всего гиперпродукцию таких провоспалительных ИЛ, как ИЛ-17 и ИЛ-2, у пациентов пожилого возраста с глаукомой, катарактой и ССА ( $p<0,001$ ). Одновременно произошло повышение в крови ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, но менее значимое по сравнению с ИЛ-17 и ИЛ-2 ( $p<0,001$ ). Содержание противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-10 на системном уровне среди пациентов пожилого возраста с глаукомой, катарактой и СА статистически значимо снизилось против пациентов аналогичного возраста с глаукомой, катарактой и отсутствием ССА.

Выполненный корреляционный анализ у пациентов 60–74 лет с закрытоугольной глаукомой, катарактой и старче-

**Таблица 3. Содержание ИЛ в крови пожилых пациентов 60–74 лет с закрытоугольной глаукомой, катарактой и ССА и с его отсутствием (M±m, мг/мл)**

ИЛ	Пациенты с глаукомой, катарактой и СА	Пациенты с глаукомой, катарактой без СА	<i>p</i>
ИЛ-1 $\beta$	68,5±2,2	49,4±1,8	<0,001
ИЛ-2	63,2±1,8	30,8±1,6	<0,001
ИЛ-4	1,3±0,4	5,4±0,6	<0,001
ИЛ-6	12,8±0,9	7,2±0,6	<0,001
ИЛ-8	185,6±3,7	68,5±2,9	<0,001
ИЛ-10	8,4±1,0	11,3±0,9	<0,001
ИЛ-17	37,7±2,0	3,8±0,5	<0,001

ской астенией между содержанием изученных цитокинов в крови и параметрами ИСА выявил обратную связь снижения способности к быстрой ходьбе с ИЛ-17 ( $r=-0,725$ ,  $p<0,01$ ), ИЛ-2 ( $r=-0,508$ ,  $p<0,05$ ), ИЛ-18 ( $r=-0,614$ ,  $p<0,01$ ), прямую связь с ИЛ-4 ( $r=+0,652$ ,  $p<0,01$ ). Между наличием хронических заболеваний и ИЛ-8 коэффициент корреляции составляет  $r=+0,685$  ( $p<0,01$ ) и  $r=+0,624$  ( $p<0,01$ ) соответственно, а с ИЛ-4 –  $r=-0,458$  ( $p<0,05$ ). С другими цитокинами параметры ИСА имеют слабые недостоверные связи. Вместе с тем с изменением остроты зрения без коррекции и ИЛ-17 обнаружена обратная связь ( $r=-0,342$ ,  $p<0,05$ ), а с ИЛ-4 –  $r=+0,417$  ( $p<0,05$ ).

ССА в настоящее время рассматривается как гетерогенное клиническое состояние, так как вызывается различными заболеваниями и имеет различные проявления – от развития зрительного дефицита до выраженных двигательных нарушений [8]. Показано, что у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой старческого возраста ССА встречается в 91% случаев [10], тогда как у пациентов такого же возраста без глаукомы – лишь в 53% случаев ( $p<0,001$ ). При одинаковом среднем возрасте сравниваемых групп ( $72,3\pm 1,4$  и  $72,2\pm 1,9$  года соответственно) у пациентов с глаукомой ССА встречался чаще, что указывает на неблагоприятный профиль старения при глаукоме. Другие данные о связи глаукомы или катаракты с формированием ССА в научных публикациях отсутствуют, равно как и изменения интерлейкинового статуса у пожилых пациентов с вышеназванными офтальмологическими заболеваниями.

Вместе с тем сообщается об иммунном дисбалансе у пациентов с ССА, проявляющимся преимущественно ограничением двигательной активности, когнитивными и эмоциональными проблемами, а также ведущей социальной дезадаптацией [11]. Провоспалительная активность всех изученных цитокинов оказалась выраженнее при двигательных нарушениях, чем при других проявлениях ССА. Авторами указывается, что изучение ИЛ при ССА является перспективным для разработки медицинских мероприятий по поддержанию удовлетворительного качества жизни пожилых.

## Заключение

ССА различной степени выраженности встречается часто – у 2/3 пациентов пожилого возраста с сочетанной закрытоугольной глаукомой и катарактой. Величина ИСА у данных пациентов соответствует выраженной степени. Повышение уровня провоспалительных цитокинов и снижение противовоспалительных способствуют формированию ССА у пациентов с глаукомой и катарактой.

Полученные результаты следует учитывать при проведении диагностических и лечебных мероприятий у пациентов 60–74 лет с сочетанной глаукомой, катарактой и ССА.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Яблоков Максим Михайлович** – врач-офтальмолог Тамбовского филиала ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова», аспирант ФГБОУ ВО ЮЗГУ.  
E-mail: yablokovanatalii@mail.ru

## Литература/References

- Сахнов С.Н. Анализ распространенности социально-значимых заболеваний глаза – основа рационализации высокотехнической офтальмологической службы. Оренбургский медицинский вестник. 2018; 2 (22): 41–7.  
[Sakhnov S.N. Analysis of the prevalence of socially significant eye diseases-the basis for rationalization of high-tech ophthalmological services. Orenburg Medical Bulletin. 2018; 2 (22): 41–7 (in Russian).]
- Соляникова О.В., Бердникова Е.В., Экгардт В.Ф. Динамика зрительных функций у больных первичной открытоугольной Глаукомой с медикаментозно нормализованным внутриглазным давлением. Национальный журнал Глаукома. 2014; 2: 500–93.  
[Solyannikova O.V., Berdnikova E.V., Ekgardt V.F. Visual functions dynamic in patients with primary open-angle glaucoma during conservative treatment. National Journal Glaucoma. 2014; 2: 500–93 (in Russian).]
- Faralli JA, Filla MS, Peters DM. Role of fibronectin in primary open angle glaucoma. Cells 2019; 8 (12): 1518. DOI: 10.3390/cells8121518
- Laroche D, Nkrumah G, Ng C. Real-world retrospective consecutive study of ab interno xen 45 gel stent implant with mitomycin c in black and afro-latino patients with glaucoma: 40% required secondary glaucoma surgery at 1 year. Middle East Afr J Ophthalmol 2020; 26 (4): 229–34. DOI: 10.4103/meajo.MEAJO\_126\_19
- Егоров Е.А., Ставицкая Т.В., Куроедов А.В. и др. Фармакоэкономические аспекты выбора стратегии лечения первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2001; 4: 114–6.  
[Yegorov E.A., Stavitskaya T.V., Kuroedova A.V. et al. Pharmacoeconomical aspects of choosing a treatment strategy for primary open-angle glaucoma. RMJ. Clinical ophthalmology. 2001; 4: 114–6 (in Russian).]
- Никифорова Е.Б. Клинико-эпидемиологический анализ глазной заболеваемости, инвалидности и стационарной офтальмологической помощи населению Самарской области за период 2010–2014 гг. Вестник Оренбургского государственного университета. 2015; 187 (12): 160–6.  
[Nikiforova E.B. Clinical and epidemiological analysis of eye morbidity, disability and inpatient ophthalmological care for the population of the Samara region for the period 2010–2014. Bulletin of Orenburg State University. 2015; 187 (12): 160–6 (in Russian).]
- Либман Е.С., Рязанов Д.П. Современные позиции социальной офтальмологии. Медико-социальные проблемы инвалидности. 2011; 4: 5–20.  
[Libman E.U., Ryazanov D.P. Modern positions of social ophthalmology. Medical and social problems of disability. 2011; 4: 5–20 (in Russian).]
- Ильницкий А.Н., Ивко К.О., Фадеева П.А., Полторацкий А.Н. Оценка когнитивной функции и качества жизни пожилых людей, связанного со здоровьем, под влиянием аэробных и анаэробных тренировок. Научный результат. 2018; 1: 16–26. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-16-26  
[Ilitskiy A.N., Ivko K.O., Fadeeva P.A., Poltoratskiy A.N. Assessment of cognitive function and health-related quality of life of elderly people under the influence of aerobic and anaerobic training. Scientific Result. 2018; 1: 16–26 (in Russian).]
- Ткачева О.Н., Рунжихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017; 2: 236–42.  
[Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. et al. Validation of the questionnaire for screening of senile asthenia syndrome in outpatient practice. Advances in Gerontology. 2017; 2: 236–42 (in Russian).]
- Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В. Персонализированный подход к ведению пациентов с глаукомой продвинутой стадии. Выбор стратегических направлений антиглаукомной работы в Тюменской области. Национальный журнал Глаукома. 2016; 15 (4): 42–53.  
[Malishevskaya T.N., Dolgova I.G., Shatskiy S.V. Personalized approach to the management of patients with advanced glaucoma. Selection of strategic directions of anti-glaucoma work in the Tyumen region. National Journal of Glaucoma. 2016; 15 (4): 42–53 (in Russian).]
- Хаммад Е.В., Белоусова О.Н., Хмельницкий А.В. и др. Современные биоматериалы старения для стратификации рисков развития возраст-ассоциированных заболеваний (обзор литературы). Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2017; 19 (268): 29–39.  
[Hammad E.V., Belousova O.N., Khmelitskiy A.V. et al. Modern biomaterials of aging for stratification of risks of age-related diseases (literature review). Scientific Bulletin of the Belgorod State University. 2017; 19 (268): 29–39 (in Russian).]

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Клинико-функциональные особенности и проблемы реабилитации больных остеопорозом пожилого возраста в сочетании с сопутствующей патологией

С.Е. Дымнова<sup>✉1,2</sup>, В.В. Сергеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, Россия

✉svetadymnova@rambler.ru

## Аннотация

Остеопороз (ОП) является одним из наиболее распространенных метаболических заболеваний скелета, развивающихся с возрастом. Пристальное внимание к ОП объясняется его высокой распространенностью, а также зачастую тяжелыми медико-социальными и экономическими последствиями в виде переломов позвонков и периферических костей, которые приводят не только к инвалидности, но и высокой смертности, особенно среди пациентов пожилого возраста. В настоящее время отсутствует единая и четкая методика лечения и реабилитации пациентов старших возрастных групп с учетом их клинико-функциональных особенностей на фоне сопутствующих заболеваний. Как результат, многие пациенты не получают необходимого лечения или же эффект от лечения часто ниже ожидаемого.

**Цель.** Проанализировать клинико-функциональные особенности, качество жизни и основные направления реабилитации пациентов пожилого возраста с ОП в сочетании с сопутствующей патологией в виде нарушения углеводного обмена.

**Материалы и методы.** В исследование включены 188 пациенток пожилого возраста с диагнозом ОП. Методами контроля служили общеклиническое обследование, электрокардиография и суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография, анализ минеральной плотности кости с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии – денситометрия (dualenergy X-ray absorptiometry – DXA). Оценку степени развития атеросклеротического процесса проводили путем ультразвукового дуплексного сканирования. С целью определения структурно-функционального состояния органов брюшной полости всем больным выполняли ультразвуковое исследование. Все пациентки осмотрены смежными специалистами: окулистом, неврологом, кардиологом. Для диагностики диабетической нейропатии использовали диагностическую шкалу: шкалу балльной оценки симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score – NSS). Оценку качества жизни (КЖ) больных проводили с помощью опросника MOC SF-36 (модифицированная версия для России).

**Результаты.** Выделены особенности клинической картины ОП, осложненного и не осложненного патологическими переломами различной локализации с учетом возрастных особенностей пациентов и влияния сопутствующей патологии. Описаны трудности лечения и реабилитации пациентов с ОП и его последствиями, сопровождающимися ограничением двигательной активности, болевым синдромом, психоэмоциональными нарушениями, приводящими впоследствии к снижению КЖ.

**Заключение.** Современные методы лечения и реабилитации представляют большие возможности восстановления работоспособности и значительного улучшения КЖ у больных ОП и с его последствиями. Однако существующие программы лечения и реабилитации должны разрабатываться индивидуально с учетом возраста, выраженности структурно-функциональных нарушений, а также наличия и тяжести сопутствующих заболеваний.

**Ключевые слова:** остеопороз, переломы костей, качество жизни, реабилитация, пожилой возраст.

**Для цитирования:** Дымнова С.Е., Сергеева В.В. Клинико-функциональные особенности и проблемы реабилитации больных остеопорозом пожилого возраста в сочетании с сопутствующей патологией. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 84–88. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200503

Original Article

## Clinical-functional features and problems of rehabilitation in patients with osteoporosis of the elderly age in combination with accompanying pathology

Svetlana E. Dymnova<sup>✉1,2</sup>, Vera V. Sergeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg Institute for Advanced Training of Medical Experts, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Hospital for Veterans of Wars, Saint Petersburg, Russia

✉svetadymnova@rambler.ru

## Abstract

Osteoporosis is one of the most common metabolic diseases of the skeleton that develops with age. Close attention to osteoporosis is explained by its high prevalence, as well as often severe medical, social and economic consequences, in the form of fractures of the vertebrae and peripheral bones, which lead not only to disability, but also high mortality, especially among elderly patients. To date, there is no unified and clear method of treatment and rehabilitation of patients of older age groups, taking into account their clinical and functional characteristics against the background of concomitant diseases. As a result, many patients do not receive the treatment they need, or the effect of treatment is often lower than expected.

**Aim.** To analyse of clinical and functional characteristics, quality of life and the main directions of rehabilitation of elderly patients with osteoporosis in combination with concomitant pathology in the form of impaired carbohydrate metabolism.

**Materials and methods.** The study included 188 elderly patients diagnosed with osteoporosis. The control methods were general clinical examination, ECG and 24-hour ECG monitoring, ECHO CG, analysis of BMD using dual-energy X-ray absorptiometry – densitometry (dualenergy X-ray absorptiometry – DXA). Assessment of the degree of development of the atherosclerotic process by ultrasonic duplex scanning (USDS). In order to determine the structural and functional state of the abdominal organs, all patients underwent ultrasound examination. All patients were examined by related specialists: an ophthalmologist, neurologist, cardiologist. To diagnose diabetic neuropathy, the following diagnostic scales were used: the Neuropathy Symptom Score (NSS). The quality of life (QOL) of patients was assessed using the MOS SF-36 questionnaire (modified version for Russia).

**Results.** The features of the clinical picture of osteoporosis, complicated and not complicated by pathological fractures of various localization, are highlighted, taking into account the age characteristics of patients and the influence of concomitant pathology. Difficulties in the treatment and rehabilitation of patients with osteoporosis and its consequences, accompanied by limitation of physical activity, pain syndrome, psychoemotional disorders, resulting in a decrease in the quality of life, are described.

**Conclusion.** Modern methods of treatment and rehabilitation provide great opportunities for restoring working capacity and significantly improving the quality of life in patients with osteoporosis and its consequences. However, existing programs of treatment and rehabilitation should be developed individually, taking into account age, severity of structural and functional disorders, as well as the presence and severity of concomitant diseases.

**Key words:** osteoporosis, bone fractures, quality of life, rehabilitation, advanced age.

**For citation:** Dymnova S.E., Sergeeva V.V. Clinical-functional features and problems of rehabilitation in patients with osteoporosis of the elderly age in combination with accompanying pathology. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 84–88. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200503

Одной из актуальных проблем современного общества в связи с увеличением продолжительности жизни, повышением пенсионного возраста на фоне нестабильных социально-экономических и политических факторов является способность человека вести активный и независимый образ жизни как можно более длительное время. В течение последних лет пристальное внимание социологов, политиков и врачей разных специальностей уделяется изучению качества жизни (КЖ) больных старших возрастных групп при различных нозологиях. По определению Всемирной организации здравоохранения «здоровье» – это состояние полного физического, социального и психологического благополучия, а не только отсутствие заболевания или физических дефектов.

Согласно большому количеству исследований, проведенных за последнее десятилетие, особое значение придается определению показателей КЖ при хронических заболеваниях, склонных к прогрессированию и возникновению осложнений, приводящих впоследствии к ограничениям всех показателей нормальной жизнедеятельности человека. К числу подобных заболеваний относится остеопороз (ОП). У пациентов с ОП чаще, чем у лиц без данной патологии, развиваются такие осложнения, как переломы костей, которые сопровождаются различной клинической симптоматикой и в большинстве случаев приводят к нарушению составляющих понятия здоровья, снижению КЖ, а нередко и к инвалидности.

Цель исследования – анализ клинко-функциональных особенностей, КЖ и основные аспекты реабилитации пациентов в зависимости от степени тяжести ОП на фоне сопутствующей патологии в виде нарушений углеводного обмена.

## Материалы и методы

Проведенное исследование основывалось на анализе клинко-функциональных данных обследуемых больных с использованием современных лабораторных и инструмен-

тальных методов исследования, направленных на выявление качественных и количественных показателей нарушений функций организма различной степени тяжести. Для решения поставленных задач в исследование включены 188 женщин (табл. 1). Критерии включения в исследование – наличие у больных ОП как отдельного заболевания и в сочетании с сахарным диабетом (СД). В исследование не включали женщин с гиперпаратиреозом, в острый период инфаркта миокарда (ИМ), с хроническими заболеваниями печени в стадии цирроза, миеломной болезнью, ранним периодом после онкологических заболеваний, заболеваниями желудочно-кишечного тракта с активными клиническими признаками мальабсорбции. Кроме того, не вошли в исследование женщины, получающие заместительную терапию половыми стероидами, принимающие глюкокортикостероиды, а также злоупотребляющие алкоголем.

Исследуемые разделены на 3 группы. Первую группу составили 72 пациентки с установленным диагнозом ОП в возрасте от 54 до 88 лет (средний возраст  $75,7 \pm 7,8$  года). Во 2-ю группу вошли 64 пациентки в возрасте от 50 до 86 лет (средний возраст  $76 \pm 6,6$  года), имеющие сочетание ОП с СД 2-го типа (СД 2). Обе группы сопоставимы по возрасту и полу (табл. 2).

В 3-ю группу (группу контроля) включены 52 пациентки в возрасте от 52 до 67 лет (средний возраст  $60,5 \pm 5,4$  года) с наличием в анамнезе переломов различной локализации, однако без достоверно установленного по данным денситометрии ОП и с отсутствием СД. Отбор пациенток, включенных в исследование, проводился методом сплошной выборки. У всех больных проводился анализ имеющейся медицинской документации, данных истории болезни, амбулаторных медицинских карт.

Длительность СД во 2-й группе составила: 5–10 лет – 35,6%, 10–15 лет – 41,9% и более 15 лет – 22,5%.

Общеклиническое обследование пациенток включало в себя сбор жалоб и анамнеза, а также физикальное обследо-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Число пациенток	72	64	52
Средний возраст, лет	$75,7 \pm 7,8$	$76 \pm 6,6$	$60,5 \pm 5,4$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$27,3 \pm 4,4$	$30,3 \pm 4,8$	$25,2 \pm 2,1$
САД, мм рт. ст.	$162,5 \pm 7,1$	$183,6 \pm 9,7$	$148 \pm 6,7$
ДАД, мм рт. ст.	$84,4 \pm 3,6$	$98,5 \pm 7,6$	$75 \pm 5,1$
Степень АГ, больные, %	1-я (2,3)	1-я (1,2)	1-я (4,8)
	2-я (46,3)	2-я (28,2)	2-я (42,6)
	3-я (51,4)	3-я (71,6)	3-я (52,6)
Степень риска сердечно-сосудистых осложнений, больные, %	2-я (3,3)	2-я (2,1)	2-я (12,6)
	3-я (54,6)	3-я (20,6)	3-я (42,7)
	4-я (42,1)	4-я (77,3)	4-я (44,7)
Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, функциональный класс, больные, %	II (61,8)	II (52,6)	II (62,3)
	III (33,4)	III (38,5)	III (28,7)
	IV (4,8)	IV (8,9)	IV (9,0)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	12 (16,6)	21 (32,8)	6 (11,5)
ИМ в анамнезе, n (%)	9 (12,5)	16 (25)	4 (7,6)

Таблица 2. Возраст постановки диагноза ОП у пациенток 1 и 2-й группы

Возраст постановки диагноза, лет	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)
55–64	12 (16,7)	16 (25)
65–74	42 (58,3)	38 (59,4)
Старше 75	18 (25)	10 (15,6)

вание. При сборе анамнеза особое внимание уделяли социально-бытовому статусу обследуемых больных, длительности и степени компенсации СД, наличию и тяжести острых и хронических осложнений СД, дебюту выявления ОП, наличию и причинам возникновения переломов, частоте госпитализаций и их причине.

Лабораторные исследования основывались на необходимом минимуме обследования больных СД и ОП с учетом возрастных особенностей, а также наличием и степенью выраженности сопутствующих заболеваний.

Состояние функции почек, помимо показателей биохимического анализа крови, оценивали по результатам расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с последующим определением стадии хронической болезни почек. Величину СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕР1 с помощью калькулятора (<http://www.nkdep.nih.gov>).

Для определения структурно-функционального состояния миокарда использовали электрокардиографию (ЭКГ) и эхокардиографию с оценкой размеров полостей сердца, определением фракций выброса (ФВ), зон гипо- и акинезии, типа диастолической дисфункции, давления в легочной артерии.

Оценку состояния костной ткани проводили всем больным основным и контрольной группы. Критерии включения пациенток в исследование – достоверное снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) до степени ОП в любой исследуемой точке (поясничный отдел позвоночника и проксимальный отдел бедренной кости) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии – денситометрии (dualenergy X-ray absorptiometry – DXA) с использованием Т-критерия. При оценке данных учитывался наименьший показатель по Т-критерию в указанных отделах.

Состояние периферического артериального кровотока оценивали с помощью ультразвукового дуплексного сканирования сосудов нижних конечностей (артерий голени и стопы) с выявлением степени атеросклеротического поражения сосудистого русла, оценки тяжести ишемии конечности. Также всем больным с учетом мультифокального характера атеросклеротического поражения проводили ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. С целью определения структурно-функционального состояния органов брюшной полости всем больным выполняли ультразвуковое исследование.

В целях выявления специфических осложнений СД и других заболеваний все пациентки осмотрены смежными специалистами. Для диагностики диабетической нейропатии использовались диагностические шкалы: шкала балльной оценки симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score – NSS).

## Результаты и обсуждение

Анализ анамнеза основного заболевания показал, что ОП чаще выявляется в довольно старшем возрасте, как в основной, так и в группе сравнения, что свидетельствует о достаточно поздней диагностике данного заболевания и, соответственно, в большинстве случаев несвоевременно начатом лечении.

В 1-й группе больные артериальной гипертензией (АГ) 3-й степени составили 51,4%, 2-й – 46,3%, 1-й – 2,3%. Средние показатели систолического артериального давления (САД) и диастолического АД (ДАД) у больных ОП – 162,5±7,1 и 84,4±3,6 мм рт. ст. соответственно. Во 2-й группе лица с АГ 3-й степени (71,6%) и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (77,3%) встречались значительно чаще ( $p < 0,05$ ). Средние показатели САД и ДАД у больных ОП в сочетании с СД 2 составили 183,6±9,7 и 98,5±7,6 мм рт. ст. соответственно и оказались выше, чем в 1-й группе (162,5±7,1 и 84,4±3,6 мм рт. ст. соответственно).

Нами установлено, что среди больных основной группы острое нарушение мозгового кровообращения перенесли

32,8% обследуемых больных, а острый ИМ в анамнезе – у 25% наблюдаемых.

Полученный в ходе исследования высокий процент снижения МПКТ отмечался внутри обеих групп и соответствовал ОП согласно критериям отбора. При этом более высокий Т-критерий наблюдался в поясничном отделе позвоночника как у пациенток 1-й (-3,1 SD), так и 2-й группы (-3,6 SD) и указывал на повышенный риск переломов именно в этой области ( $p < 0,05$ ), что совпадало с полученными нами результатами по большей частоте патологических переломов именно осевого скелета. Менее выраженное, однако не менее значимое снижение МПКТ наблюдали в проксимальном отделе бедренной кости в обеих группах, что указывает на высокий риск перелома шейки бедренной кости – одного из самых драматичных осложнений ОП.

В ходе исследования выявили, что к моменту постановки диагноза ОП патологические переломы различной локализации имели место у 48 (66,7%) человек 1-й группы и у 41 (64%) – 2-й. При этом в 54,2% (39 человек) случаев среди пациенток 1-й группы диагноз ОП установлен впервые при обращении в стационар (подтвержден данными DEXA), как при уже имеющихся патологических переломах, так и без переломов. По данным анализа предоставленной медицинской документации и сбора анамнеза у 45,8% пациенток диагноз ОП установлен до поступления в стационар по данным ранее проводимого рентгенологического обследования или результатам денситометрии, однако только 26 (36,1%) человек получали патогенетическое лечение ОП в различные периоды, предшествующие обращению в стационар.

В группе больных СД диагноз ОП впервые установили в стационаре по данным денситометрии у 44 (68,75%) человек. В остальных случаях (31,25%) диагноз ОП установлен на догоспитальном этапе. При этом патогенетическое лечение на момент включения в исследование получали только 12 человек, что в основном связано с приоритетом в лечении основного заболевания в виде СД и подтверждает данные, что ОП зачастую является недооцененным и нераспознанным осложнением СД.

Проведенный анализ локализации перенесенных переломов показал более высокую частоту распространения компрессионных переломов позвоночника у пациенток 1-й группы с осложнением в виде деформации позвоночника, двигательными нарушениями, нарушением функции газовых органов. У обследованных нами больных единичные компрессионные переломы позвоночника, а также множественные компрессионные сопровождалась целым рядом клинических проявлений.

Клиническая симптоматика основывалась в первую очередь на жалобах пациенток. Из большого количества жалоб выявлены наиболее значимые и часто встречаемые. Подавляющее большинство включенных в исследование пациенток 1-й группы (94,4%) предъявляли жалобы на боли в позвоночнике, боли в суставах нижних конечностей беспокоили в 59,7% случаев, как правило, усиливаясь при длительной статической или физической нагрузке. Данный симптом зачастую носил многолетний характер и в большинстве случаев расценивался как проявление распространенного остеохондроза.

Сравнительный анализ субъективных жалоб показал, что высокую частоту распространения в обеих группах имели головокружение – у 92,2%, шум в ушах – 93,7%, общая слабость – 90,6%, шаткость походки – 98,4%, нарушение зрения – 93,7%, но значительно больший процент данных жалоб наблюдали в группе сочетания ОП с СД 2 ( $p > 0,05$ ). Онемение и судороги в нижних конечностях достоверно чаще отмечали в группе больных СД (90,6%), что свидетельствует о нарушении нервно-мышечной передачи и выраженной недостаточности кальция у обследуемых больных. Боли в грудной клетке, одышку, учащенное сердцебиение также значительно чаще наблюдали в группе

больных СД 2, что указывает на более выраженные нарушения функционирования у пациенток данной группы.

При сборе жалоб как в 1-й, так и во 2-й группе обращали внимание на выраженность неврологических нарушений, которые зачастую являлись причиной нарушений статико-динамических функций организма и приводили к высокой частоте падений как основного фактора риска переломов. Так, в основной группе оказалось, что наиболее часто пациентки предъявляют жалобы на головные боли – 94,4%, головокружение – 86,1%, шум в голове – 73,6%, общую слабость – 70,8%, шаткость походки – 61,1%. Высокий процент и выраженность неврологических нарушений, а также признаков коронарного синдрома (одышка – 58,3%, учащенное сердцебиение – 72,2%, боли в грудной клетке – 52,8%, нарушения ритма сердца – 50%) могут быть расценены как стойкие нарушения функционирования, требующие дополнительного обследования и контроля.

Сравнительное значение лабораторных показателей у больных ОП и контрольной группой показало, что уровень общего и ионизированного кальция крови как одного из маркеров костной резорбции у пациенток 1-й группы выше референтных значений, а также выше показателей групп сравнения, при этом у пациенток в сочетании СД с ОП показатель общего кальция крови также выше нормальных значений, однако статистически значимых различий по данному показателю не получили ( $p > 0,05$ ).

Уровень витамина D<sub>3</sub> у пациенток 1-й группы и группы сравнения находился ниже нормальных значений, при этом у пациенток контрольной группы уровень витамина D тоже находился ближе к нижней границе нормы, однако различия по данному показателю также не выявили статистической значимости. Показатели общего холестерина и липопротеидов низкой плотности у пациенток контрольной группы находились в пределах референтных значений, однако выше показателей группы контроля, но ниже показателей группы сравнения, хотя статистически различия не достоверны.

Обращают на себя внимание значительное снижение СКФ у пациенток 2-й группы ( $p < 0,05$ ) и высокий уровень потери белка в разовых порциях мочи, при этом суточная экскреция белка с мочой в группе больных СД составила более 2000 мг/сут, что свидетельствует о хронической болезни почек на фоне СД и нарушении кальцийрегулирующей функции почек. У пациенток с ОП в сочетании с СД характерно более значимое повышение уровня общего холестерина (6,5 ммоль/л против 5,6 ммоль/л), триглицеридов (1,8 ммоль/л против 1,12 ммоль/л), снижение уровня липопротеидов высокой плотности (0,98 ммоль/л против 1,15 ммоль/л). Данные показатели липидного обмена находят свое выражение в степени атеросклеротического поражения магистральных сосудов головного мозга, сосудов сердца и нижних конечностей.

Полученные результаты лабораторных показателей позволяют судить о значительных структурных и функциональных нарушениях сосудистого русла у пациентов с ОП в сочетании с СД, а также выраженных стойких ограничениях жизнедеятельности и функционирования.

Анализ уровня гликированного гемоглобина показал, что СД 2 у подавляющего большинства наблюдаемых больных 2-й группы находился в стадии декомпенсации (гликированный гемоглобин более 7,0%) или субкомпенсации (гликированный гемоглобин 7,0–7,5%) с учетом возраста, тяжести осложнений СД и сопутствующей патологии.

Большинство (82,5%) больных 2-й группы госпитализировали в стационар значительно чаще пациенток 2-й группы, как правило, 2 раза в год. Данная частота госпитализации зачастую связана с декомпенсацией СД, степенью выраженности и прогрессированием его хронических осложнений, а также декомпенсацией сопутствующей сердечно-сосудистой и неврологической патологии. Длительность госпитализации

составляла от 12 до 15 дней с целью подбора и коррекции терапии.

У всех пациенток с СД 2 имели место микро- и макрососудистые осложнения различной степени выраженности. На первом месте по распространенности стоит диабетическая полинейропатия (68% – сенсомоторная и 32% – сенсорная форма), проявляющаяся как системными (головокружение, нарушение равновесия, мышечная слабость и др.), так и несистемными жалобами (онемение, судороги, парестезии в нижних конечностях и т.д.); на втором – диабетическая ретинопатия, представленная в 59% случаев непролиферативной формой по данным осмотра глазного дна, в 28% – пролиферативной и в 13% – пролиферативной формой.

Согласно данным эхокардиографии у пациенток 1-й группы ФВ более 55% в большинстве (89,3%) случаев, среднее значение ФВ в группе больных ОП, не осложненным СД, составило  $64,3 \pm 2,1\%$ . У 76,4% больных основной группы глобальная сократимость миокарда сохранена. Признаки ремоделирования миокарда по типу гипертрофии левого желудочка – у 64,4% обследуемых больных, при этом индекс массы миокарда левого желудочка составил в среднем  $328,2 \pm 23,7$ .

По результатам суточного мониторирования ЭКГ нарушения реполяризации миокарда выявлены в 68,4%, нарушения сердечного ритма и сократимости миокарда имели место у 77,7% больных основной группы. При этом среди нарушений сердечного ритма наиболее часто диагностировались: наджелудочковая (45%) и желудочковая экстрасистолия (32,5%), синусовая тахикардия (33,5%), постоянная форма фибрилляции предсердий (нормосистолия) – в 9,8% случаев, пароксизмальная форма ФП – в 6,8%, атриовентрикулярная блокада 1-й степени – в 9,1%, 2-й степени – в 5,6%, блокада левой ножки пучка Гиса имела место у 36% больных ОП.

По данным суточного мониторирования ЭКГ 39% пациенток основной группы имели достаточные компенсаторные возможности, необходимые для обеспечения нормального функционирования. При этом обращает на себя внимание высокий процент пациенток, имеющих показатель переносимости физических нагрузок ниже среднего и низкий. Суммарно данные показатели составили 47%, что свидетельствует о недостаточных компенсаторных возможностях организма и требует дополнительного обследования и коррекции выявленных нарушений у этой группы больных. По данным суточного мониторирования ЭКГ толерантность к физической нагрузке у пациенток 2-й группы находилась ниже среднего уровня в 36% случаев.

Практически все наблюдаемые нами пациентки, госпитализированные в стационар, имели сопутствующие основному заболеванию, которые значительно влияют на клинико-экспертную оценку состояния больного и последующий реабилитационный прогноз. Нами в первую очередь рассматривались осложнения основного заболевания в виде ограничения подвижности организма в целом или отдельных конечностей, а также патологические состояния с нарушением функции сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. Также учитывались нозологически независимые, самостоятельно протекающие процессы.

В ходе исследования выявили, что в общей структуре сопутствующих заболеваний 1-е место по распространенности в обеих группах занимают заболевания сердечно-сосудистой системы (87 и 98%), на 2-м месте – патология костно-мышечной системы (75 и 86% соответственно) и на 3-м – патология нервной системы (76 и 84%).

## Заключение

Полиорганный патология выявлялась во всех группах обследуемых, однако индекс полиморбидности выше в группе больных с сочетанием ОП и СД 2. Степень нарушения функций и структур организма у больных ОП в соче-

тании с СД 2 во многом ассоциировалась с большим разнообразием и степенью выраженности сопутствующих заболеваний.

Перечисленные нарушения обуславливали формирование у больных стойких нарушений жизнедеятельности и функционирования, имеющих тенденцию к прогрессированию. Большое количество и степень выраженности сопутствующей патологии у пациентов старших возрастных групп требуют увеличения частоты и длительности госпитализации, а также определяют трудности в подборе патогенетической терапии основного заболевания и основных методов реабилитации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Литература/References

- Алексеева Л.И., Баранов И.А. и др. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Издание 2-е, доп. Под ред. проф. О.М. Лесняк. Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: Литера, 2014.  
[Alekseeva L.I., Baranov I.A. et al. Clinical guidelines for the prevention and management of patients with osteoporosis. Ed. 2, add. Ed. prof. O.M. Lesnyak. Russian Association for Osteoporosis. Yaroslavl: Litera, 2014 (In Russian).]
- Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.  
[Benevolenskaya L.I., Lesnyak O.M. Osteoporosis: Diagnosis, Prevention and Treatment. Clinical guidelines of the Russian Association for Osteoporosis. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (In Russian).]
- Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине. Consilium Medicum. 2004; 6 (2).  
[Benevolenskaya L.I. Osteoporosis problem in modern medicine. Consilium Medicum. 2004; 6 (2) (In Russian).]
- Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Кн. 2. М.: БИНОМ, 2011; с. 424–35.  
[Gardner D., Shobek D. Basic and clinical endocrinology. Book 2. Moscow: BINOM, 2011; p. 424–35 (In Russian).]
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 757–817.  
[Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endocrinology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; p. 757–817 (In Russian).]
- Ершова О.Б. Комментарии к практическому использованию российских клинических рекомендаций по остеопорозу. Остеопороз и остеопатии. 2010; 1: 34–47.  
[Ershova O.B. Kommentarii k prakticheskomu ispol'zovaniyu rossiiskikh klinicheskikh rekomendatsii po osteoporozu. Osteoporoz i osteopatii. 2010; 1: 34–47 (In Russian).]
- Зоткин Е.Г., Косильникова Е.Н. Остеопороз: от организации помощи больным к лечению. Медлайн экспресс. 2007; 1 (190): 56–9.  
[Zotkin E.G., Kosul'nikova E.N. Osteoporoz: ot organizatsii pomoshchi bol'nym k lecheniiu. Medlain ekspress. 2007; 1 (190): 56–9 (In Russian).]
- Зоткин Е.Г., Хурцилава О.Г., Зубкова И.И., Сафонова Ю.А. Вертебральные и периферические остеопоротические переломы: диагностика и медико-социальная значимость. Травматология и ортопедия России. 2010; 2 (56): 106–9.  
[Zotkin E.G., Khurtsilava O.G., Zubkova I.I., Safonova Yu.A. Vertebral'nye i perifericheskie osteoporoticheskie perelomy: diagnostika i mediko-sotsial'naya znachimost'. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2010; 2 (56): 106–9 (In Russian).]
- Зубкова И.И. Медико-социальные и экономические последствия остеопоротических переломов среди взрослого населения Санкт-Петербурга. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2013.  
[Mediko-sotsial'nye i ekonomicheskie posledstviya osteoporoticheskikh perelomov sredi vzroslogo naseleniya Sankt-Peterburga. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg, 2013 (In Russian).]
- Иванов С.Н., Кочиш А.Ю., Санникова Е.В. Опыт создания службы вторичной профилактики остеопоротических переломов костей в РНИИТО им. Р.Р. Вредена. Фарматека. 2015; 4 (15): 27–33.  
[Ivanov S.N., Kochish A.Yu., Sannikova E.V. Opyt sozdaniya sluzhby vtorichnoi profilaktiki osteoporoticheskikh perelomov kostei v RNIITO im. R.R. Vredena. Farmateka. 2015; 4 (15): 27–33 (In Russian).]
- Коробкова М.В., Помникова В.Г. Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации. СПб.: Гиппократ, 2010; с. 337–85.  
[Korobkova M.V., Pomnikova V.G. Reference book on medical and social examination and rehabilitation. Saint Petersburg: Hippocrates, 2010; p. 337–85 (In Russian).]
- Лесняк О.М., Торопцова Н.В., Евстигнеева Л.П. Остеопороз. Профилактика и амбулаторное ведение пациентов. Методические рекомендации. М., 2013.  
[Lesnyak O.M., Toroptsova N.V., Evstigneeva L.P. Osteoporosis. Prevention and outpatient management of patients. Guidelines. Moscow, 2013 (In Russian).]
- Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2018; 14 (2): 7–10.  
[Lesniak O.M. Audit sostoianii problemy osteoporoz v Rossiiskoi Federatsii. Profilakticheskaya meditsina. 2018; 14 (2): 7–10 (In Russian).]
- Косильникова Е.Н., Пушкова Е.С. Влияние осложненного сенильного остеопороза на качество жизни пожилых людей. Остеопороз и остеопатии. 2010; 1: 5–7.  
[Kosul'nikova E.N., Pushkova E.S. Vliianie oslozhnennogo senil'nogo osteoporoz na kachestvo zhizni pozhilykh luidei. Osteoporoz i osteopatii. 2010; 1: 5–7 (In Russian).]
- Михайлов Е.Е., Меньшикова Л.В., Ершова О.Б. Эпидемиология остеопороза и переломов в России. Материалы Рос. конгр. по остеопорозу (Москва, 20–22 октября 2003 г.). М., 2003; с. 44.  
[Mikhailov E.E., Menshikova L.V., Ershova O.B. Epidemiology of osteoporosis and fractures in Russia. Materials Ros. Congr. on osteoporosis (Moscow, October 20–22, 2003). Moscow, 2003; p. 44 (In Russian).]
- Новик А.А., Ионова Т.И., Цыган Е.Н. Методология изучения качества жизни пациентов с остеопорозом. Тез. докл. III Съезда ревматологов России (Рязань). Науч.-практ. ревматология. 2001; 80.  
[Novik A.A., Ionova T.I., Tsygan E.N. Metodologiya izucheniia kachestva zhizni patsientov s osteoporozom. Tez. dokl. III S'ezda revmatologov Rossii (Riazan'). Nauch.-prakt. revmatologiya. 2001; 80 (In Russian).]
- Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. Оценка качества жизни больного в медицине. Клиническая медицина. 2017; 76: 10–3.  
[Novik A.A., Matveev S.A., Ionova T.I. Otsenka kachestva zhizni bol'nogo v meditsine. Klin. meditsina. 2017; 76: 10–3 (In Russian).]
- Новик А.А., Цыган Е.Н., Ионова Т.И. Остеопороз и качество жизни. Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии. 2014; 3 (4): 20–6.  
[Novik A.A., Tsygan E.N., Ionova T.I. Osteoporoz i kachestvo zhizni. Obzory po klin. farmakol. i lek. terapii. 2014; 3 (4): 20–6 (In Russian).]
- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH et al. Incidence and economic burden of osteoporosis related fractures in the United States, 2005–2025. J Bone Miner Res 2007; 22: 465–75.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women. Osteoporos Int 2008; 19: 399–428.
- Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2012; 23 (9): 2257–76.
- Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry, Copyright ISCD, October 2007. Supersedes all prior "Official Positions" publications.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Дымнова Светлана Евгеньевна** – аспирант каф. терапии, медико-социальной экспертизы и реабилитации №2 ФГБУ ДПО СПбИВУЭК, СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн». E-mail: svetadymnova@rambler.ru

**Сергеева Вера Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, медико-социальной экспертизы и реабилитации №2 ФГБУ ДПО СПбИВУЭК

**Svetlana E. Dymnova** – Graduate Student, Saint Petersburg Institute for Advanced Training of Medical Experts, Hospital for Veterans of Wars. E-mail: svetadymnova@rambler.ru

**Vera V. Sergeeva** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Institute for Advanced Training of Medical Experts

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Влияние реабилитационных мероприятий на когнитивную дисфункцию пациентов старших возрастных категорий после хирургического лечения ядерной катаракты

Е.В. Попова<sup>✉</sup>

Тамбовский филиал ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Тамбов, Россия;  
ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», Курск, Россия;  
ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия  
<sup>✉</sup>kstu-bmi@yandex.ru

## Аннотация

**Обоснование.** Высокая распространенность ядерной катаракты в старших возрастных группах сопровождается одновременно снижением когнитивных способностей как вследствие данного офтальмологического заболевания, так и другой общесоматической полиморбидной патологии.

**Цель.** Изучить когнитивные способности пациентов пожилого и старческого возраста с ядерной катарактой в процессе медицинской реабилитации.

**Материалы и методы.** В клинических условиях у 68 пациентов пожилого и старческого возраста с ядерной формой катаракты выполнили фемтолазерассистированную факоэмульсификацию катаракты с имплантацией интраокулярной линзы, а в послеоперационном периоде проводили медикаментозную и немедикаментозную реабилитацию (основная группа). Контролем служили 65 больных с ядерной катарактой аналогичного возраста, которым также выполнили указанную хирургическую операцию без реабилитационных мероприятий. При оценке когнитивных нарушений применяли шкалу Mini-Mental State Examination.

**Результаты.** Установили через 9 мес после оперативного лечения улучшение когнитивного статуса среди пациентов основной группы с 17,4±0,2 до 20,7±0,3 балла ( $p>0,05$ ). Умеренная исходная когнитивная дисфункция у пациентов основной группы через 9 мес сменилась на легкую, а в контрольной группе осталась прежней. Одновременно существенно в основной группе уменьшилась доля пациентов с умеренной степенью когнитивных нарушений с 61,71±5,9% до реабилитации до 13,2±4,1% – после ее завершения и увеличилось число пациентов с отсутствием когнитивного дефицита ( $p<0,001$ ). В контрольной группе снизилось число пациентов с умеренной степенью когнитивных расстройств – с 60,0±6,0 до 46,2±6,2% ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** Реализация реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде способствует улучшению когнитивного статуса пациентов старших возрастных категорий с ядерной катарактой.

**Ключевые слова:** ядерная катаракта, хирургическое лечение, реабилитация, пожилой и старческий возраст.

**Для цитирования:** Попова Е.В. Влияние реабилитационных мероприятий на когнитивную дисфункцию пациентов старших возрастных категорий после хирургического лечения ядерной катаракты. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 89–92. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200525

Original Article

## Impact of rehabilitation measures on cognitive dysfunction in older patients after surgical treatment of nuclear cataract

Evgenia V. Popova<sup>✉</sup>

Tambov branch of National Medical Research Center "Interdisciplinary Scientific and Technical Complex "Fedorov Eye Microsurgery", Tambov, Russia;  
Southwest State University, Kursk, Russia;  
Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia  
<sup>✉</sup>kstu-bmi@yandex.ru

## Abstract

**Background.** The high prevalence of nuclear cataracts in older age groups is accompanied by a simultaneous decrease in cognitive abilities as a result of this ophthalmic disease, and other General somatic polymorbid pathology.

**Aim.** To study the cognitive abilities of elderly and senile patients with nuclear cataracts during medical rehabilitation.

**Materials and methods.** In clinical conditions, 68 elderly and senile patients with nuclear cataract underwent femtolasers-assisted cataract phacoemulsification with intraocular lens implantation, and in the postoperative period, medical and non-drug rehabilitation was performed (the main group). The control group consisted of 65 patients with nuclear cataract of the same age who also underwent the above-mentioned surgery without rehabilitation measures. The MMSE scale was used to assess cognitive impairment.

**Results.** 9 months after surgical treatment, the cognitive status of patients in the main group improved from 17.4±0.2 to 20.7±0.3 points ( $p>0.05$ ). Moderate initial cognitive dysfunction in patients of the main group changed to mild after 9 months, while in the control group it remained the same. At the same time, the proportion of patients with moderate cognitive impairment decreased significantly in the main group from 61.71±5.9% before rehabilitation to 13.2±4.1% after it was completed, and the number of patients with no cognitive deficit increased ( $p<0.001$ ). In the control group, the number of patients with moderate cognitive impairment decreased from 60.0±6.0 to 46.2±6.2% ( $p>0.05$ ).

**Conclusion.** The implementation of rehabilitation measures in the postoperative period helps to improve the cognitive status of older patients with nuclear cataracts.

**Key words:** nuclear cataract, surgical treatment, rehabilitation, elderly and senile age.

**For citation:** Popova E.V. Impact of rehabilitation measures on cognitive dysfunction in older patients after surgical treatment of nuclear cataract. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 89–92. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200525

Продолжающееся увеличение населения пожилого и старческого возраста в разных государствах на фоне повышения средней продолжительности жизни сопровождается одновременно ростом разной офтальмологической патологии и прежде всего социально значимых заболеваний органа зрения – глаукомы и катаракты. Катаракта относится

многими исследователями к возрастассоциированной патологии, поскольку ее распространенность неуклонно повышается по мере старения человека [1–3]. В завершеном лонгитудинальном исследовании, проводившемся в течение 20 лет в разных регионах мира, показано, что катаракта – основная причина слепоты в настоящее время, составляющая

23,4% в структуре причин обратимой слепоты [2]. Следует подчеркнуть, что распространенность катаракты существенно превышает распространенность других заболеваний органа зрения, в том числе частоту глаукомы, возрастной макулярной дегенерации [4].

Развитие катаракты преимущественно в пожилом и старческом возрасте сочетается с ухудшением разных доменов индивидуальной жизнеспособности – когнитивного, двигательного, психологического, сенсорного и соматического [5]. При этом на фоне увеличения зрительного дефицита, обусловленного сформировавшейся той или иной формой ядерной катаракты, существенно прогрессируют когнитивные нарушения у данной категории пациентов. Однако специалистами практически не рассматриваются когнитивные способности пациентов с катарактой как в до, так и послеоперационном периоде, а также в процессе их реабилитации, что указывает на актуальность изучения когнитивного дефицита и его изменения под влиянием реабилитационных и лечебных мероприятий.

Цель исследования – изучение когнитивных способностей пациентов пожилого и старческого возраста с ядерной катарактой в процессе медицинской реабилитации.

## Материалы и методы

Для достижения названной цели сформированы две рандомизированные группы по основным медико-демографическим критериям – основная и контрольная. Основную группу составили 68 пациентов пожилого и старческого возраста с ядерной формой катаракты, прооперированных по поводу данного заболевания в Тамбовском филиале ФГАУ НМИЦ «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова в 2017–2019 гг. Всем пациентам проводили фемтолазерассистированную факоэмульсификацию катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. Средний возраст пациентов основной группы составил  $73,8 \pm 1,4$  года. В послеоперационном периоде пациентам этой группы проводили медикаментозную и немедикаментозную реабилитацию. Среди средств медикаментозной реабилитации применяли препарат Цераксон по 10 мл (1 пакет) – 1000 мг цитоколина в течение 20 дней, препарат Визомитин по 2 капли субконъюнктивально 3 раза в день в течение 6 мес. Немедикаментозные реабилитационные мероприятия предусматривали двигательную активность пациентов до 120 мин/нед с равномерным распределением на каждый день и когнитивную гимнастику (запоминание новых слов, заучивание стихов, мелкая моторика пальцами рук).

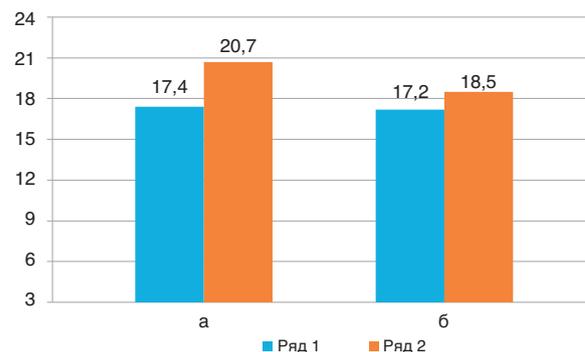
Контрольная группа представлена 65 пациентами аналогичного возраста и пола (средний возраст  $74,3 \pm 1,5$  года) с верифицированным диагнозом ядерной катаракты, которым также выполнена фемтолазерассистированная факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы, но реабилитационные мероприятия не проводили.

Оценку когнитивных способностей выполняли по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) [6] перед операцией и через 9 мес наблюдения. Выраженность когнитивных нарушений расценивалась так: 0–10 баллов – тяжелые когнитивные нарушения, 11–19 баллов – умеренные, 20–23 балла – легкой степени, 24–27 баллов – преддементные когнитивные нарушения, 28–30 баллов – нет нарушений. Сниженная острота зрения у пациентов не препятствовала выполнению использованного теста MMSE.

Исследование проводили с соблюдением этических норм и после получения письменного согласия пациентов на обработку полученных результатов и использование их с научной целью.

При статистическом анализе применяли стандартный пакет Statistica 10.0, а оценку достоверности различий проводили по непараметрическому критерию Т – Уайта.

**Когнитивные нарушения среди больных пожилого и старческого возраста с ядерной катарактой перед хирургической операцией и после ее выполнения в основной (а) и контрольной (б) группах (М±т, баллы).**



Примечание. По оси абсцисс – исследуемые группы и временные периоды изучения, по оси ординат – величина когнитивных нарушений. Ряд 1 – до проведения оперативного вмешательства, ряд 2 – через 9 мес наблюдения.

## Результаты и обсуждение

Когнитивный статус пациентов пожилого и старческого возраста с ядерной катарактой до проведения оперативного вмешательства в основной и контрольной группах существенно не различался (см. рисунок) и соответствовал в обеих группах умеренным когнитивным нарушениям ( $p > 0,05$ ).

Средний балл по шкале MMSE среди больных основной группы при первичном обследовании составлял  $17,4 \pm 0,2$  балла, а в контрольной группе на указанный период –  $17,2 \pm 0,3$ . Иначе говоря, когнитивный дефицит у пациентов статистически значимых различий не имел. При повторном обследовании пациентов с ядерной катарактой через 9 мес после проведенной фемтолазерассистированной факоэмульсификации катаракты установлены неравнозначные результаты. Среди пациентов пожилого и старческого возраста основной группы через 9 мес когнитивный статус улучшился, составив в среднем  $20,7 \pm 0,3$  балла. В сравнении данного показателя с исходной величиной выявили статистически значимое различие ( $p < 0,001$ ). Когнитивные нарушения в этой группе через 9 мес после операции соответствовали легкой степени. В контрольной группе в этот временной период они составили по шкале MMSE  $18,5 \pm 0,2$  балла и не имели достоверных различий, соответствуя так же, как и при первичном обследовании, умеренному когнитивному дефициту.

Это указывает на то, что применение в основной группе пациентов с ядерной катарактой реабилитационных мероприятий способствовало статистически значимому улучшению когнитивных способностей. Данные реабилитационные мероприятия следует рассматривать как эффективные с медицинской точки зрения. Сделанный вывод подтверждается также проведенным анализом структуры пациентов сравниваемых групп по степени выраженности когнитивных нарушений в зависимости от выполненных медицинских вмешательств (см. таблицу).

Среди пациентов пожилого и старческого возраста с ядерной катарактой структура когнитивных нарушений по степени тяжести не имела статистически достоверной разницы. Так, в обеих группах больных при первичном диагностическом обследовании преобладали пациенты с умеренной (средней) степенью когнитивного дефицита ( $p > 0,05$ ). Наблюдали только статистически незначимое различие в удельном весе пациентов с ядерной катарактой перед операцией, имеющих легкую степень когнитивных расстройств.

После проведенного хирургического вмешательства и медицинской реабилитации у пациентов с ядерной формой катаракты через 9 мес структура когнитивных расстройств

Распределение пациентов сравниваемых групп по степени когнитивных нарушений после хирургического лечения ядерной катаракты (Р±тр, %)				
Степень когнитивных нарушений по MMSE	Основная группа		Контрольная группа	
	исходно	через 9 мес	исходно	через 9 мес
Тяжелая	11,8±3,9	11,8±3,9	9,2±3,6	10,8±3,8
Умеренная	61,7±5,9	13,2±4,1* **	60,0±6,0	46,2±6,2
Легкая	4,4±5,9	33,8±5,7* **	9,2±3,6	18,5±4,8
Преддементные когнитивные нарушения	2,9±2,0	0,0	3,1±2,1	1,5±1,5
Отсутствие когнитивных нарушений	19,1± 4,8	41,2± 6,0* **	18,5± 4,8	23,1± 5,2
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0

\*Статистически значимое различие в сравнении с исходной величиной в каждой группе; \*\*статистически значимое различие показателей через 9 мес в основной и контрольной группах.

существенно изменилась. Статистически значимо в основной группе через 9 мес снизилась доля больных с умеренными когнитивными нарушениями. Различия достоверно как по отношению к исходной величине, так и к величине контрольной группы на данный момент. Одновременно достоверно повысился удельный вес пациентов с легкой степенью когнитивного дефицита и отсутствием этих расстройств. Статистически значимые различия установлены по обеим градациям степени выраженности когнитивного дефицита к исходному показателю и показателям контрольной группы. В основной группе не изменилось только число пациентов с тяжелой степенью когнитивного дефицита.

В контрольной группе статистически недостоверно возросло число больных с ядерной катарактой через 9 мес с легкой степенью и уменьшился удельный вес пациентов с умеренными когнитивными нарушениями ( $p>0,05$ ). Других изменений в данной группе не отметили.

Таким образом, дополнение стандартного хирургического вмешательства при лечении пациентов пожилого и старческого возраста мероприятиями медицинской реабилитации способствовало улучшению когнитивного статуса пациентов через 9 мес наблюдения.

Эффективность выполненной фактоэмульсификации катаракты в старческом возрасте, по мнению А.В. Колесникова и соавт. [7], зависит от общего состояния пациентов, предопределяющего в послеоперационном периоде формирование адекватности реакций организма на хирургическое вмешательство, которое хотя и считается малотравматичной технологией, но в старших возрастных группах может вызвать побочные реакции. На результаты хирургического лечения катаракты в пожилом возрасте могут повлиять прогрессирование степени дистрофических процессов в разных структурах глаза и окружающих тканях, снижение интенсивности обменных процессов. Все это негативно отразится на сроках реабилитации пациентов в амбулаторных условиях.

Наряду с существенным повышением остроты зрения у пациентов с катарактой после фактоэмульсификации катаракты происходит снижение внутриглазного давления уже в послеоперационном периоде с  $23,0\pm 7,8$  до  $14,1\pm 2,8$  мм рт. ст. [4], которое продолжает снижаться и в последующем. Среднее количество принимаемых лекарственных препаратов через 24 мес статистически достоверно сокращается как в сравнении с исходным показателем, так и с ранним послеоперационным периодом. Уменьшается объем реализуемых медицинских мероприятий в реабилитационном периоде. Однако в отличие от выполненного нами исследования в рассмотренных и других исследованиях, в которых использовалась фактоэмульсификация катаракты у пожилых пациентов с катарактой [8–10], не анализировали когнитивные нарушения. Вместе с тем их недооценка у пациентов старших возрастных групп может снижать комплаентность больных [11] и требует дальнейших исследований для улучшения резуль-

татов хирургического лечения ядерной катаракты и медицинской реабилитации.

### Заключение

У пациентов пожилого и старческого возраста с ядерной катарактой имеются умеренные когнитивные нарушения. Проведение фемтолазерассистированной фактоэмульсификации катаракты среди этих пациентов практически не влияет через 9 мес на когнитивный статус. Однако проведение медицинской реабилитации у больных с ядерной катарактой после выполненной фемтолазерассистированной фактоэмульсификации катаракты способствует существенному улучшению когнитивных способностей. Предложенные мероприятия медицинской реабилитации рекомендуются более активно использовать в клинической практике.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

### Литература/References

- Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Арутюнян А.А. и др. Современные подходы к хирургическому лечению сочетанной патологии глаукомы и катаракты. Национальный журн. Глаукома. 2019; 18 (4): 86–95. DOI: 10.2341/20190486 [Anisimov S.I., Anisimova S.Yu., Arutyunyan A.A. et al. Sovremennye podhody k hirurghicheskomu lecheniyu sochetannoy patologii glaukomy i katarakty. Nacional'nyj zhurn. Glaucoma. 2019; 18 (4): 86–95. DOI: 10.2341/20190486 (in Russian).]
- Бесинский А.С., Газизова И.Р., Куроедов А.В. и др. Катаракта и глаукома: когда и как оперировать? Национальный журн. Глаукома. 2019; 18 (3): 75–80. DOI: 10.2341/20190375 [Besinskij A.S., Gazizova I.R., Kuroedov A.V. et al. Katarakta i glaukoma: kogda i kak operirovat? Nacional'nyj zhurn. Glaucoma. 2019; 18 (3): 75–80. DOI: 10.2341/20190375 (in Russian).]
- Коняев Д.А. Взаимосвязь показателей интерлейкинового профиля и оксидантной системы крови у пожилых больных возрастной макулярной дегенерацией с поздней стадией. Науч. результаты биомед. исследований. 2020; 6 (1): 118–25. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-10 [Konyayev D.A. Vzaïmosvyaz' pokazatelej interlejkinovogo profilya i oksidantnoj sistemy krvi u pozhilih bol'nyh vozrastnoj makulyarnoj degeneracii s pozdnej stadij. Nauch. rezul'taty biomed. isledovaniy. 2020; 6 (1): 118–25. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-10 (in Russian).]
- Першин К.Б., Пашинева Н.Ф., Цыганков А.Ю. и др. Комбинированная хирургия катаракты и глаукомы методами фактоэмульсификации, непроникающей глубокой склеректомии и дренированием аутоканалоулы хрусталика. Точка зрения. Восток – Запад. 2017; 4: 40–2. [Pershin K.B., Pashineva N.F., Cygankov A.Yu. et al. Kombinirovannaya hirurgiya katarakty i glaukomy metodami fakoemul'sifikacii, nepronikayushchej glubokoj sklerektomii i drenirovaniem avtokanalouly hrustalika. Tochka zreniya. Vostok – Zapad. 2017; 4: 40–2. (in Russian).]
- Чухарев А.М., Агарков Н.М., Коняев Д.А. и др. Информативность интерлейкинов слезной жидкости в диагностике и развитии закрытоугольной глаукомы в пожилом возрасте. Инфекция и иммунитет. 2020; 10 (4): 755–61. DOI: 10.15789/2220-7619-IIT-1247 [Chuharev A.M., Agarkov N.M., Konyayev D.A. et al. Informativnost' interlejkinov slезnoj zhidkosti v diagnostike i razvitiy zakrytougol'noj glaukomy v pozhilom vozraste. Infekciya i immunitet. 2020; 10 (4): 755–61. DOI: 10.15789/2220-7619-IIT-1247 (in Russian).]
- Folstein MF. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical. J Psychiatr Res 1975; 12 (3): 189–98.
- Колесников А.В., Колесникова М.А., Мироненко Л.В. и др. Результаты фактоэмульсификации катаракты у пациентов старше 85 лет. Практ. медицина. 2017; 104 (3): 51–3.

- [Kolesnikov A.V., Kolesnikova M.A., Mironenko L.V. et al. Rezultaty fakоemul'sifikacii katarakty u pacientov starshe 85 let. Prakt. medicina. 2017; 104 (3): 51–3 (in Russian).]
8. Бабков М.М., Суркова В.К., Акмирзаев А.А. Оценка эффективности факоемульсификации катаракты с первичным задним кансуплорексисом. Офтальмология. 2013; 10 (1): 21–5. [Babkov M.M., Surkova V.K., Akmirzaev A.A. Ocenka effektivnosti fakоemul'sifikacii katarakty s pervichnym zadnim kansuloreksisom. Oftal'mologiya. 2013; 10 (1): 21–5 (in Russian).]
  9. Соколов К.В. Особенности хирургического лечения катаракты у пациентов с дегенеративной миопией. Тихоокеанский мед. журн. 2016; 65 (3): 54–7. DOI: 10.17238/PmJ 1609-1175.2016.3.54-57 [Sokolov K.V. Osobennosti hirurgicheskogo lecheniya katarakty u pacientov s degenerativnoy mio-piej. Tihookeanskij med. zhurn. 2016; 65 (3): 54–7. DOI: 10.17238/PmJ 1609-1175.2016.3.54-57 (in Russian).]
  10. Шураев С.В., Улитина А.Ю., Бойко Э.В. Факоемульсификация бурых катаракт на авитриальных глазах. Сиб. мед. журн. 2019; 39 (3): 85–9. DOI: 10.15372/SSMJ-2019-0313 [Shuhaev S.V., Ulitina A.Yu., Bojko E.V. Fakоemul'sifikasiya burykh katarakt na avitrial'nyh glazah. Sib. med. zhurn. 2019; 39 (3): 85–9. DOI: 10.15372/SSMJ-2019-0313 (in Russian).]
  11. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В. Персонализированный подход к ведению пациентов с глаукомой продвинутых стадий. Национальный журн. Глаукома. 2016; 15 (4): 42–53. DOI: 10.2341/20161542 [Malishevskaya T.N., Dolgova I.G., Shatskih S.V. Pereonificirovannyj podhod k vedeniyu pacientov s glaukomoj prodvinutyh stadij. Nacional'nyj zhurn. Glaucoma. 2016; 15 (4): 42–53. DOI: 10.2341/20161542 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Попова Евгения Валентиновна** – аспирант ФГБОУ ВО ЮЗГУ, ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», врач-офтальмолог Тамбовского филиала ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова». E-mail: kstu-bmi@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-86415-1235

**Evgeniya V. Popova** – Graduate Student, Southwest State University, Derzhavin Tambov State University, Tambov branch of the Fedorov National Medical Research Center "Interbranch Scientific and Technical Complex "Eye Microsurgery". E-mail: kstu-bmi@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-86415-1235

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Коморбидный пациент с бронхолегочной патологией: фокус на нарушения микроциркуляции

## Аннотация

Болезни органов дыхания занимают ведущие позиции в мире по распространенности и смертности, характеризуются высокой степенью коморбидности, что создает определенные сложности в их диагностике и лечении. Объединяющим звеном патогенеза респираторных заболеваний и сопутствующей патологии являются микроциркуляторные нарушения. Именно этой проблеме посвящен симпозиум «Коморбидный пациент с бронхолегочной патологией: фокус на нарушения микроциркуляции», проведенный в рамках XXX Национального конгресса по болезням органов дыхания (27–30 октября), который прошел в онлайн-режиме. На симпозиуме с докладами выступили ведущие пульмонологи России: профессор В.И. Трофимов (Санкт-Петербург), профессор И.И. Несторович (Санкт-Петербург), сотрудник кафедры общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» О.А. Лазовская (Санкт-Петербург), врач-терапевт Стационарного отделения скорой медицинской помощи НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» А.А. Лебедева (Санкт-Петербург).

**Ключевые слова:** болезни органов дыхания, бронхолегочная патология, дисфункция эндотелия.

**Для цитирования:** Коморбидный пациент с бронхолегочной патологией: фокус на нарушения микроциркуляции. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 93–96. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200526

## Conference Proceedings

# Comorbid patient with bronchopulmonary pathology: focus on microcirculation disorders

## Abstract

Respiratory diseases are highly prevalent, represent one of the leading causes of mortality worldwide and are characterized by high levels of comorbidity, which all creates certain difficulties for their diagnosis and treatment. The common link in pathogenesis of respiratory diseases and concomitant pathologies are microcirculatory disorders. It was that issue the symposium "Comorbid Patient with Bronchopulmonary Pathology: Focus on Microcirculation Disorders" was dedicated to. It was held within the framework of online XXX National Congress on Respiratory Diseases (October 27–30). Leading pulmonologists of Russia made presentations at the symposium: Professor V.I. Trofimov (St. Petersburg), professor I.I. Nestorovich (St. Petersburg), employee of the Department of General Medical Practice of the FSBEI of HE "acad. I.P. Pavlova First St Petersburg SMU" O. A. Lazovskaya (St. Petersburg), employee of the Inpatient Emergency Department of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine of the FSBEI of HE "acad. I.P. Pavlova First St Petersburg SMU" A.A. Lebedeva (St. Petersburg).

**Key words:** respiratory diseases, microcirculation disorders, endothelial dysfunction.

**For citation:** Comorbid patient with bronchopulmonary pathology: focus on microcirculation disorders. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 93–96. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200526

## Нарушения микроциркуляции у пациентов с ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологией: акцент на дисфункцию эндотелия

Сотрудник кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» О.А. Лазовская посвятила свой доклад нарушениям микроциркуляции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистой (СС) патологией, отметив, что ХОБЛ на сегодняшний день занимает 3-е место в структуре общей смертности (Всемирная организация здравоохранения, 2016), при этом за период с 1990 по 2015 г. заболеваемость ХОБЛ выросла на 44,2%, а смертность – на 11,6% [1]. Количество потерянных лет, связанных со смертью и потерей трудоспособности (DALY) у больных ХОБЛ, составляет 63,8 млн, в связи с чем ХОБЛ несет 2,6% общего бремени болезней (8-е место в мире) [1].

ХОБЛ – заболевание, характеризующееся высокой степенью коморбидности, включая СС-заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность), метаболические заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение), слабость скелетных мышц, остеопороз, анемию, депрессию и др. [2]. Считается, что в патогенезе экстрапульмонарных заболеваний при ХОБЛ основную роль играет системное воспаление, развивающееся вследствие повышенной экспрессии провоспалительных медиаторов. Однако в последние годы все большее внимание уделяется роли дисфункции эндотелия (ДЭ) и нарушениям микроциркуляции в развитии данной патологии.

Под ДЭ понимают стойкое изменение структуры и/или функциональной активности эндотелия, приводящее к нарушению регуляции сосудистого тонуса, тромбозу и другим осложнениям (повреждению вазомоторной, адгезионной, гемостатической, ангиогенной функций).

В клинической практике для диагностики ДЭ используют инструментальные (визуализация сосуда + функциональные пробы) и биохимические (эндотелин-1, оксид азота и др.) методы исследования.

По данным метаанализа, у пациентов с ХОБЛ показатели потокзависимой вазодилатации достоверно ниже, чем у лиц без ХОБЛ, что свидетельствует о наличии у них эндотелиальной дисфункции [3]. Также выявлена корреляция степени ДЭ с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов с ХОБЛ. Ранее показано, что снижение потокзависимой вазодилатации на 1% приводит к увеличению риска СС-событий на 12% [4].

Патогенез ДЭ у пациентов с ХОБЛ является многокомпонентным и включает: воспаление, оксидативный стресс (+ нарушение антиоксидантной защиты эндотелия), цитотоксический эффект компонентов табачного дыма, образование аутоантител к клеткам эндотелия, апоптоз, продукцию вазоконстрикторных медиаторов, тромбогенных, фибротических факторов и дефицит вазодилататоров.

Сегодня существует множество фармакологических агентов с эндотелиопротективными свойствами, которые могут быть использованы для коррекции ДЭ, включая следующие группы [5]:

- модуляторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы минералокортикоидных рецепторов;
- блокаторы кальциевых каналов;
- β-адреноблокаторы (III поколение, например, небиволол);
- статины (за счет «нелипидснижающих» механизмов);
- метформин (за счет «несахароснижающих» механизмов);
- антиоксиданты (ацетилцистеин, каротиноиды, витамины А, С, Е).

Однако все перечисленные группы препаратов не используются для целенаправленной коррекции ДЭ, поскольку имеют иные показания, среди которых ДЭ отсутствует. Также ни один из этих препаратов не входит в схемы лечения ХОБЛ (за исключением ацетилцистеина).

В качестве перспективных препаратов для целенаправленной коррекции ДЭ рассматриваются ингибиторы НАДФ-оксидазы и компоненты гликокаликса (сулодексид),

однако сегодня в клинической практике они отсутствуют.

Таким образом, в практическом ведении пациента с ХОБЛ можно выделить следующие актуальные вопросы и перспективные задачи:

- тщательная оценка факторов риска и их коррекция;
- адекватная терапия ХОБЛ с целью уменьшения общего СС-риска;
- применение фармакологических агентов с благоприятным влиянием на функцию эндотелия;
- совершенствование и внедрение стандартизированных методов оценки ДЭ для рутинного использования в клинической практике;
- разработка терапевтических подходов с целью коррекции нарушенной эндотелиальной функции у пациентов с ХОБЛ и коморбидной патологией.

### **Нарушения микроциркуляции у больных ХОБЛ. Особенности клиники, диагностики и лечения**

Тему нарушения микроциркуляции у больных ХОБЛ продолжил профессор ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» доктор медицинских наук В.И. Трофимов, начав свой доклад с вопросов актуальности тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у данной категории больных. Докладчик отметил, что ТЭЛА встречается с частотой 100–200 на 100 тыс. человек (0,1–0,2%), является 3-м по частоте кардиоваскулярным расстройством, 34% смертей от тромбоза глубоких вен возникает внезапно, и 59% смертей происходит в результате недиагностированной при жизни ТЭЛА. При этом у 1,5% больных ТЭЛА развивается хроническая легочная гипертензия.

У пациентов с ХОБЛ в сосудах легких происходят структурные и функциональные изменения, приводящие к повышению давления в легочной артерии и, в конечном итоге, развитию легочной гипертензии, «легочного сердца». Основные механизмы нарушения микроциркуляции в легких при ХОБЛ включают: рефлекс Эйлера–Лильестранда, ДЭ, тромбоз *in situ* (ТЭЛА) и ремоделирование сосудов (на поздних стадиях).

Факторами, предрасполагающими к развитию ТЭЛА у больных ХОБЛ, являются:

- «легочное сердце» с наличием тромбов в правом желудочке;
- нарушение агрегации тромбоцитов и фибринолиза;
- полицитемия;
- снижение уровня физической активности;
- системная воспалительная реакция организма;
- прием кортикостероидов.

По данным разных авторов, истинная частота ТЭЛА у пациентов с ХОБЛ, у которых риск тромбоэмболии оценивался как высокий, колеблется от 19 до 29% [6–10].

Также показано, что ТЭЛА мелких ветвей, или *thrombosis-in-situ*, играет важную роль в прогрессировании хронической бронхиальной обструкции. Так, нарушения кровообращения, связанные с развитием ТЭЛА мелких ветвей, определялись у 45% обследованных, у 11% – инфаркт-пневмония; при этом тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии вызвала бронхообструктивные изменения достоверно чаще ( $p < 0,02$ , относительный риск 3,7 [1,5–8,7]) [11].

Наиболее надежными и ранними симптомами ТЭЛА являются одышка, гипотония и тахикардия. Дифференциальный диагноз ТЭЛА приходится проводить с такими заболеваниями, как инфаркт миокарда, расслаивающая аневризма аорты, спонтанный пневмоторакс, бронхиальная астма и обострение ХОБЛ, пневмония и плеврит, хронический легочный тромбоз и нетромботические эмболии легочной артерии.

Для диагностики ТЭЛА используют различные методы, среди которых наиболее информативными являются перфузионная сцинтиграфия, селективная ангиопульмоногра-

фия и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).

Следует отметить, что в патогенезе прогрессирования хронической бронхиальной обструкции ТЭЛА мелких ветвей не только является причиной ухудшения состояния больных, но и способствует прогрессированию эмфизематозных изменений в легких.

По данным аутопсии у больных ХОБЛ признаки немассивной ТЭЛА обнаруживаются в 39% случаев и зачастую ассоциированы с имеющейся у пациентов избыточной массой тела и декомпенсацией хронического «легочного сердца». Кроме того, ТЭЛА может наслаиваться на текущее обострение ХОБЛ [12].

Далее докладчик остановился на тактике лучевой диагностики ХОБЛ и коморбидных состояний, которая заключается в следующем:

- объем лучевого исследования зависит от клинических лабораторных показателей (D-димер, скорость оседания эритроцитов), результатов оценки функции внешнего дыхания;
- компьютерная томография выполняется с применением функциональной методики для оценки буллезных полостей и наличия воздушных ловушек;
- исследование в режиме ангиографии является необходимым при обострении заболевания, а также для контроля выявленных ранее очаговых изменений.

Лечение ТЭЛА у больных ХОБЛ зависит от тяжести тромбоза. В тяжелых случаях лечение начинают с тромболизиса, затем переходят на нефракционированные гепарины, после чего не менее 3 мес проводят терапию пероральными антикоагулянтами – варфарин, новый оральный антикоагулянт (НОАК) дабигатран. При более легком течении ТЭЛА лечение начинают с гепаринов с последующим переходом на пероральные антикоагулянты (варфарин, НОАК дабигатран – не менее 3 мес). В легких случаях и для профилактики ТЭЛА используют НОАК (ривароксабан, апиксабан) в течение не менее 3 мес.

### **Нарушения гемостаза у COVID-19-позитивного пациента, роль в патогенезе COVID-19-ассоциированной пневмонии, диагностика, лечебная тактика**

Врач-терапевт отделения скорой медицинской помощи НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» А.А. Лебедева посвятила свой доклад роли нарушений гемостаза в патогенезе COVID-19-ассоциированной пневмонии. Анализ данных более 1,5 тыс. пациентов с коронавирусной инфекцией позволил выделить следующие клинические варианты и проявления COVID-19 (собственные данные):

- 1) острая респираторная вирусная инфекция;
- 2) пневмония без дыхательной недостаточности;
- 3) острый респираторный дистресс-синдром – пневмония с острой дыхательной недостаточностью;
- 4) сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок;
- 5) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбозы и тромбоэмболии.

Нарушения гемостаза у пациентов с COVID-19-инфекцией наблюдались достаточно часто и в значительной степени влияли на прогноз и тяжесть заболевания.

По данным литературы, частота развития тромбоэмболии различной локализации у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, составляет 20–30%, венозной тромбоэмболии – 47%, включая ТЭЛА, тромбоз глубоких вен нижних и верхних конечностей [13].

Коагулопатия при COVID-19 всегда сопровождается повышением D-димера, его высокий уровень связан с неблагоприятным прогнозом заболевания, и D-димер выше 2,0 мг/л может быть предиктором неблагоприятного исхода [14].

Данные патологоанатомических исследований показали, что при COVID-19 наблюдаются различные варианты тромбоза: артериальный, венозный, на уровне микроциркуляторного русла (микротромбоз) [15]. Патогенез нарушенный гемостаза у пациентов с COVID-19-инфекцией включает как локальное повреждение эндотелия сосудов (в том числе в легких) с активацией и агрегацией тромбоцитов, повышением потребления тромбоцитов (тромбоцитопения), так и системную гиперфибриногемию. Повреждение легких при COVID-19 сопровождается выбросом большого количества провоспалительных цитокинов, вызывающих повреждение эндотелия и активирующую свертывающую систему.

Факторы, ускоряющие формирование тромба при COVID-19, включают:

- 1) индукцию «цитокинового шторма»:
  - интерлейкины ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 стимулируют экспрессию тканевого тромбопластина на иммунных клетках,
  - активация тромбоцитов, связывание их с поврежденным эндотелием;
- 2) дисфункцию клеток эндотелия (ускоряет тромбоцитическую реакцию);
- 3) подавление фибринолиза за счет подавления активности активатора плазминогена урокиназного типа, повышения высвобождения ингибитора активатора плазминогена-1.

Далее докладчик привела собственные данные по нарушению гемостаза у пациентов с COVID-19 (n=1618), которые пролечены в период с апреля по июль 2020 г. в клинике ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» (не опубликовано). Из этого числа 300 пациентов госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, из них 95 (30%) умерли. Практически у 100% умерших пациентов наблюдалось повышение уровня D-димера, а также уровней ферритина и С-реактивного белка, что свидетельствовало о роли воспаления в развитии нарушений гемостаза у больных COVID-19. В анализе крови умерших пациентов отмечалось снижение числа тромбоцитов, что могло свидетельствовать о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и коагулопатии потребления, увеличение числа лейкоцитов, а также снижение уровня гемоглобина. Тромбозы развились примерно у 1% умерших. Показано, что у пациентов с COVID-19 за несколько дней до развития тромбоэмболии и летального исхода наблюдались повышенные уровни D-димера, С-реактивного белка, ферритина и сниженный уровень фибриногена.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить:

- 1) инфекция SARS-COV-2 ассоциирована с гиперкоагуляцией на фоне системного воспаления;
- 2) основными характеристиками COVID-19-ассоциированной коагулопатии являются повышение уровня D-димера и фибриногена, небольшие изменения уровней активированного парциального тромбопластинового времени, протромбинового времени и числа тромбоцитов;
- 3) высокий уровень D-димера ассоциирован с повышенной смертностью;
- 4) тяжесть коагулопатии коррелирует с тяжестью заболевания;
- 5) профилактика тромбоэмболических осложнений показана всем больным COVID-19-ассоциированной пневмонией.

### **Роль нарушений микроциркуляции в патогенезе бронхолегочных проявлений у ревматологического пациента**

Завершающий доклад представлен заведующей кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» профессором И.И. Несторович. Докладчик отметила, что у ревматологических пациентов во-

влечение органов дыхания – распространенное явление и может проявляться интерстициальными заболеваниями, сосудистыми заболеваниями легких, заболеваниями плевры, дыхательных путей, а также вторичными поражениями легких, обусловленными терапией (оппортунистические инфекции, токсическое поражение легких, поражение легких в результате воздействия генно-инженерных биологических препаратов). Кроме того, у пациентов с ревматоидным артритом (РА) респираторная система может быть местом инициации патогенетически значимых процессов цитруллинирования [16].

Объединяющим звеном патогенеза большинства ревматических болезней являются микроциркуляторные нарушения, которые включают повышение проницаемости сосудистой стенки, васкулиты/мукоидное набухание сосудистой стенки и пароксизмальный спазм артерий и артериол. Нарушение функций эндотелия играет важную роль в развитии ревматической патологии, что обусловлено его участием не только в регуляции сосудистого тонуса, но также в процессах атерогенеза, тромбообразования, иммунных реакциях, защите целостности сосудистой стенки и т.д. Преимущественное нарушение той или иной функции эндотелия зависит от локализации патологических процессов, преобладания тех или иных медиаторов воспаления, наличия гемодинамических сдвигов.

В качестве модели ревматологического пациента предлагается рассмотреть больного, страдающего РА, представляющим собой аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящими к ранней инвалидности и снижению продолжительности жизни пациентов [17]. Серологический профиль больных РА включает ревматоидный фактор – аутоантитела иммуноглобулина (Ig) M против Fc-фрагмента IgG, которые отражают активность воспаления, а также антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), которые предшествуют появлению IgM ревматоидного фактора на доклинической стадии болезни [18]. Также показано, что АЦЦП могут служить предиктором экстраартикулярных проявлений РА [19, 20].

Наиболее частым внесуставным проявлением у больных РА является поражение легких, которое приводит к снижению качества жизни [21], летальному исходу у 10–20% больных [22] и может дебютировать до развития суставного синдрома, особенно у АЦЦП-позитивных пациентов [23].

В клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого совместно с кафедрой рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» проведено исследование, направленное на выявление признаков поражения легких у пациентов с РА (n=106), которое показало, что пульмонологические симптомы у этой категории больных встречаются довольно часто: одышка при физической нагрузке – 49,1%, кашель – 37,7%, отхождение мокроты – 29,3%, приступы удушья – 9,4%, боль в грудной клетке при дыхании – 3,8%, кровохарканье – 0,9% (собственные данные, не опубликованы). При этом у 68,9% больных РА наблюдались обструктивные нарушения, у 6,7% – рестриктивные и у 41,8% – снижение диффузионной способности легких.

При проведении МСКТ признаки патологии легких выявлены у 88% пациентов с РА, при этом в 65% случаев наблюдалось поражение легочного интерстиция (ревматоидные узелки – 22,9%, усиление периферического легочного интерстиция – 41,0%, фиброзные изменения – 18,1%), в 61% случаев – поражение бронхиального дерева (бронхообструкция – 41,0%, уплотнения стенок бронхов – 26,5%, бронхоэктазы – 8,4%).

С целью оценки перфузии («жизнеспособности») легочной ткани использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), показавшую, что

диффузные нарушения микроциркуляции присутствовали у 100% больных РА, кроме того, у большей части пациентов наблюдались локальные изменения кровотока различной степени выраженности. По данным ОФЭКТ, среди больных РА (n=56) преобладали пациенты с тяжелым (37,5%) и среднетяжелым (28,6%) течением заболевания.

Оценка соотношения структурных и сосудистых изменений в легких по данным МСКТ и ОФЭКТ показала наличие достоверной корреляции между ними ( $p < 0,01$ ).

Универсальным биохимическим маркером эндотелиального повреждения является синдекан 1 (SDC-1) [24, 25]. В нашем исследовании содержание SDC-1 у больных РА было значительно выше в сравнении с контрольной группой (без РА) – 3,5 нг/мл vs 1,1 нг/мл соответственно ( $< 0,01$ ), а также у АЦЦП-положительных больных РА в сравнении с АЦЦП-негативными ( $p < 0,05$ , критерий Манна–Уитни). У АЦЦП-положительных больных РА наблюдалось выраженное (2–4 балла) или слабое (1 балл) снижение легочной перфузии в зависимости от наличия или отсутствия SDC-1 ( $p < 0,01$ , критерий Манна–Уитни).

Таким образом, подводя итоги, можно сделать следующие выводы:

- снижение легочного кровотока обнаруживается у 100% больных РА, наблюдается как при интерстициальном поражении, так и при вовлечении дыхательных путей, степень выявленных сосудистых нарушений соответствует тяжести структурных изменений в легких;
- у АЦЦП-положительных больных РА содержание SDC-1 более высокое, чем у АЦЦП-негативных, и соответствует выраженности перфузионных нарушений в легких;
- поражение органов дыхания при ревматических заболеваниях является междисциплинарной проблемой;
- диагностика поражений легких при ревматических заболеваниях основана на учете клинико-анамнестических, лабораторных данных, инструментальных методов исследования, функциональных тестов, лучевых методов, гистологических данных.

#### Литература/References

1. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. [https://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/causes\\_death/top\\_10/en/](https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/)
2. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *PLoS Med* 2010; 7 (3): e1000220.
3. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (12): 1211–8.
4. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis* 2007; 192 (1): 197–203.
5. Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17 (2): 76–84. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84 [Vlasov T.D., Petrishev N.N., Lazovskaya O.A. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020; 17 (2): 76–84. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84 (in Russian).]
6. Lesser BA, Leeper KV Jr., Stein PD et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; 102 (1): 17–22.
7. Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M et al. Pulmonary embolism and sibilant types of chronic obstructive pulmonary disease decompensations. *Rev Mal Respir* 2002; 19 (4): 415–23.
8. Tillie-Leblond I, Mastora I, Radenne F et al. Risk of Pulmonary Embolism after a Negative Spiral CT Angiogram in Patients with Pulmonary Disease: 1-year Clinical Follow-up Study. *Radiology* 2002; 223 (2): 461–7.
9. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2012; 39 (1): 125–32.
10. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22 (130): 454–75.
11. Золотницкая В.П., Титова О.Н., Лукина О.В., Бобров Е.И. Тромбоз легочной артерии в сочетании с обратимой и необратимой бронхиальной обструкцией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017; 16 (1): 27–32. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-27-31 [Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Lukina O.V., Bobrov E.I. Pulmonary embolism in combination with a reversible and irreversible airflow obstruction. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017; 16 (1): 27–31. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-27-31 (in Russian).]
12. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. *Клиническая медицина*. 2012; 90 (10): 4–11. [Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity. *Clinical Medicine*. 2012; 90 (10): 4–11 (in Russian).]
13. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (8): 1995–2002.
14. Zhang L, Yan X, Fan Q et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (6): 1324–29.
15. Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Коагулопатия при Covid-19: фокус на антикоагулянтную терапию. *Практическая пульмонология*. 2020; 1: 3–13. [Anaev E.Kh., Knyazheskaya N.P. Coagulopathy in Covid-19: focus on anticoagulant therapy. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2020; 1: 3–13 (in Russian).]
16. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (5): 638–41.
17. Насонов Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации. 2019. [Nasonov E.L. *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. 2019 (in Russian).]
18. Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Инновационные технологии в лабораторной диагностике ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2010; 48 (2): 13–20. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1411 [Aleksandrova E.N., Nasonov E.L. Innovative technologies in the laboratory diagnosis of rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2010; 48 (2): 13–20. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1411 (in Russian).]
19. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (8): 1487–94.
20. Zhu J, Zhou Y, Chen X, Li J. A meta-analysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. *J Rheumatol* 2014; 41 (7): 1282–9.
21. Бестаев Д.В., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л. Исследование качества жизни больных с интерстициальным поражением легких при ревматоидном артрите. *Владикавказский медико-биологический вестник*. 2014; 19 (28): 8–13. [Bestaev D.V., Amirdzhanova V.N., Nasonov E.L. Issledovanie kachestva zhizni bol'nykh s interstitsial'nym porazheniem legkikh pri revmatoidnom artrite. *Vladikavkazskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2014; 19 (28): 8–13 (in Russian).]
22. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 (3): 372–8.
23. Demoruelle MK, Solomon JJ, Fischer A et al. The lung may play a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol* 2014; 9 (3): 295–309.
24. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB et al. Syndecan-1 a Marker of Endothelial Injury is Associated with Increased Blood Product Requirement and Poor Outcomes in Trauma Patients. *J Surg Res* 2014; 186 (2): 588–9.
25. Torres Filho IP, Torres LN, Salgado C et al. Plasma syndecan-1 and heparan sulfate correlate with microvascular glycocalyx degradation in hemorrhaged rats after different resuscitation fluids. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016; 310 (11): H1468–78.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

**29 сентября – 1 октября 2020 г. в Казани прошел Российский национальный конгресс кардиологов 2020 «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения». Предлагаем читателям познакомиться с обзорами некоторых выступлений.**

Симпозиум

## Венозные тромбозы: что нового в лечении и профилактике

При поддержке компании «Пфайзер».

**Для цитирования:** Венозные тромбозы: что нового в лечении и профилактике. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 97–101. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200471

Symposium

## Venous Thromboembolism: What's New in Treatment and Prevention"

Prepared with the support of Pfizer.

**For citation:** Venous Thromboembolism: What's New in Treatment and Prevention. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 97–101. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200471

### Канцерассоциированные тромбозы: проблема и ее решение

Профессор Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Е.П. Панченко начала свой доклад с актуализации проблемы венозных тромбозов у онкологических больных, подчеркнув, что основной причиной смерти у этой категории пациентов является прогрессирование онкологического заболевания, при этом второе место занимают тромбозы легочной артерии (ТЭЛА) – 9% и инфекционные осложнения – 9% [1]. По данным одного из последних регистров Garfield-VTE, который объединил почти 10 тыс. пациентов с венозными тромбозами (ВТЭО) за 2 года наблюдений, в структуре причин смерти пациентов с ВТЭО рак занимает более 50% [2].

В чем заключаются особенности лечения пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА у больных с активным онкозаболеванием? Метаанализ показал, что продленная терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) у онкологических пациентов с ВТЭО способствует уменьшению риска рецидивирующего венозного тромбоза при практически одинаковой частоте больших кровотечений в сравнении с длительной терапией антагонистами витамина К (АВК) [3]. Эти данные положены в основу рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) по диагностике и лечению ТЭЛА (2014 г.): для больных ТЭЛА и раком следует иметь в виду, что лечение НМГ (подкожно, доза в зависимости от массы тела) в первые 6 мес предпочтительнее АВК [4].

Появились прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) – дабигатран, ривароксабан, апиксабан, которые продемонстрировали способность «не хуже, чем варфарин», осуществлять лечение и профилактику ВТЭО в подгруппах онкологических больных [5–7].

Первое исследование прямого сравнения НМГ (далтепарин) и ПОАК (эдоксабан) у онкологических больных HOKUSAI-VTE Cancer (n=1046) показало, что эдоксабан не уступает по эффективности далтепарину в снижении частоты рецидивов ВТЭО (6,5% vs 8,8% соответственно), но при этом увеличивает частоту больших кровотечений, глав-

ным образом из желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (5,6% vs 3,2% соответственно) [8]. Во втором исследовании SELECT-D (n=406), в котором сравнивали НМГ (далтепарин) и ривароксабан, получены аналогичные результаты: ривароксабан демонстрировал эффективность, сопоставимую с далтепаринем (4% vs 11% соответственно), но также увеличивал риск больших кровотечений (6% vs 4% соответственно) [9]. Выполнено еще одно небольшое исследование ADAM VTE (n=287), показавшее, что лечение онкологических больных с ВТЭО апиксабаном приводит к снижению частоты рецидивов ВТЭО в сравнении с далтепаринем (0,7% vs 6,3% соответственно), при этом апиксабан, в отличие от двух предыдущих ПОАК, не вызывает увеличения частоты больших кровотечений (0% vs 1,4% соответственно) [10].

Большое значение для клинической практики имеют результаты открытого рандомизированного исследования CARAVAGGIO, цель которого – определить, окажется ли пероральный апиксабан «не хуже», чем подкожный далтепарин, в лечении ВТЭО у онкологических больных [11]. Согласно полученным данным, апиксабан не уступал по эффективности далтепарину, частота рецидивов ВТЭО в группе апиксабана значительно ниже, чем в группе далтепарина: 5,6% (n=32) vs 7,9% (n=46) соответственно (отношение рисков – ОР 0,63, 95% доверительный интервал – ДИ 0,37–1,07;  $p < 0,001$  для «не хуже» и 0,09 для «лучше»). Основную часть рецидивов венозных тромбозов составляла ТЭЛА: 3,3 и 5,5% у больных, получавших апиксабан и далтепарин соответственно. Наряду с эффективностью «не хуже» апиксабан сопоставим с далтепаринем и по безопасности: частота больших кровотечений в группах апиксабана и далтепарина составляла 3,8% (n=22) vs 4% (n=23), из них больших кровотечений из ЖКТ – 1,9% (n=11) vs 1,7% (n=10), больших не-ЖКТ-кровотечений – 1,9% (n=11) vs 2,2% (n=13) соответственно.

Полученные результаты позволили сделать следующие заключения:

- пероральный апиксабан оказался не хуже подкожных инъекций далтепарина при лечении ВТЭО у онкологических больных;

- в отличие от ривароксабана и эдоксабана у больных, получавших аликсабан, не отмечено увеличение риска больших кровотечений, в том числе из ЖКТ;
- CARAVAGGIO – самое крупное на сегодняшний день исследование, изучавшее ПОАК в лечении ВТЭО у онкобольных;
- результаты исследования увеличивают долю больных с раком ассоциированным тромбозом, которые могут лечиться ПОАК, включая больных с раком ЖКТ;
- есть все основания полагать, что рекомендации ESC и ERS по диагностике и лечению ТЭЛА (2019 г.) будут обновлены за счет добавления аликсабана в перечень ПОАК, применение которых рекомендовано при раком ассоциированных ВТЭО.

### Оптимизация стратегии длительной антикоагулянтной терапии венозных тромбозоболоческих осложнений

Профессор ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» И.С. Явелов посвятил свой доклад проблеме применения длительной антикоагулянтной терапии (АКТ) у больных с ВТЭО, у которых отсутствуют злокачественные новообразования. Докладчик напомнил слушателям основные принципы современного подхода к лечению ТГВ/ТЭЛА: длительность лечения острого эпизода составляет 3 мес, после чего принимается решение либо о прекращении АКТ, либо о переходе к продленному (extended) лечению с целью вторичной профилактики ВТЭО, продолжительность которого для каждого пациента устанавливается индивидуально, с учетом рисков рецидива и кровотечений.

В 2019 г. ESC обновило рекомендации по ТЭЛА, предложив новую шкалу стратификации риска рецидива ТЭЛА [12]. Поскольку риск развития рецидива у проксимального ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА практически одинаковый, эту шкалу можно использовать и для данной патологии. Согласно этой шкале, самый низкий (<3% в год) риск рецидива венозного тромбоза имеют пациенты с крупными факторами риска исходных ТГВ/ТЭЛА, действие которых прекратилось (например, операция под общим наркозом >30 мин, травма с переломами). С учетом этого в рекомендациях ESC по ТЭЛА [12] 2019 г. и рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей (АССР) [13] 2016 г. записано, что больным с проксимальным ТГВ/ТЭЛА, связанным с крупным транзиторным фактором риска, рекомендуется прекратить прием антикоагулянтов после 3 мес. На другом конце шкалы находятся больные с очень высоким (>8% в год) риском развития рецидива ВТЭО – это пациенты со злокачественными новообразованиями, антифосфолипидным синдромом, повторным эпизодом ТГВ/ТЭЛА в отсутствие крупных преходящих/обратимых факторов риска. У данной категории больных риск рецидива ВТЭО сохраняется неопределенно долго, и на сегодняшний день им рекомендован длительный (вероятно, пожизненный) прием антикоагулянтов [12]. Промежуточное положение («серая зона») занимает разнородная группа больных со средним (3–8% в год) риском рецидива ВТЭО, которая включает больных с преходящими/обратимыми факторами риска с ≤10-кратным риском развития ТГВ/ТЭЛА (например, госпитализация с острым заболеванием длительностью <3 дней, гормональная контрацепция), больных с незлокачественными персистирующими факторами риска (например, воспаление толстого кишечника, активное аутоиммунное заболевание) и больных, у которых не было выявляемых факторов риска. У всех категорий больных «серой зоны» следует рассмотреть неопределенно долгое применение ПОАК [12].

Имеются исследования, в которых сравнивали ПОАК в раннем лечении проксимального ТГВ/ТЭЛА со стандартной терапией с переходом на АВК [14–18]. В этих исследованиях аликсабан (AMPLIFY) [14] и ривароксабан

(EINSTEIN-DVT и -PE) [15, 16] могли назначать больным с 1-го дня АКТ, а дабигатран (RE-COVER I и II) [17, 18] – только после как минимум 5 сут лечения парентеральными антикоагулянтами. Результаты данных исследований показали, что по эффективности ПОАК всегда «не хуже» стандартного лечения, а по безопасности имеют дополнительные преимущества. Во всех исследованиях количество крупных кровотечений в группе ПОАК было меньше: аликсабан – ОР 69%,  $p < 0,001$ , ривароксабан – ОР 46%,  $p = 0,002$ , дабигатран – ОР 27%,  $p > 0,05$ ; ОР 40% vs варфарин,  $p < 0,05$ , а в исследованиях аликсабана и дабигатрана – также меньше крупных + клинически значимых некрупных кровотечений: аликсабан – ОР 56%,  $p < 0,001$ , дабигатран – ОР 38%,  $p < 0,05$ .

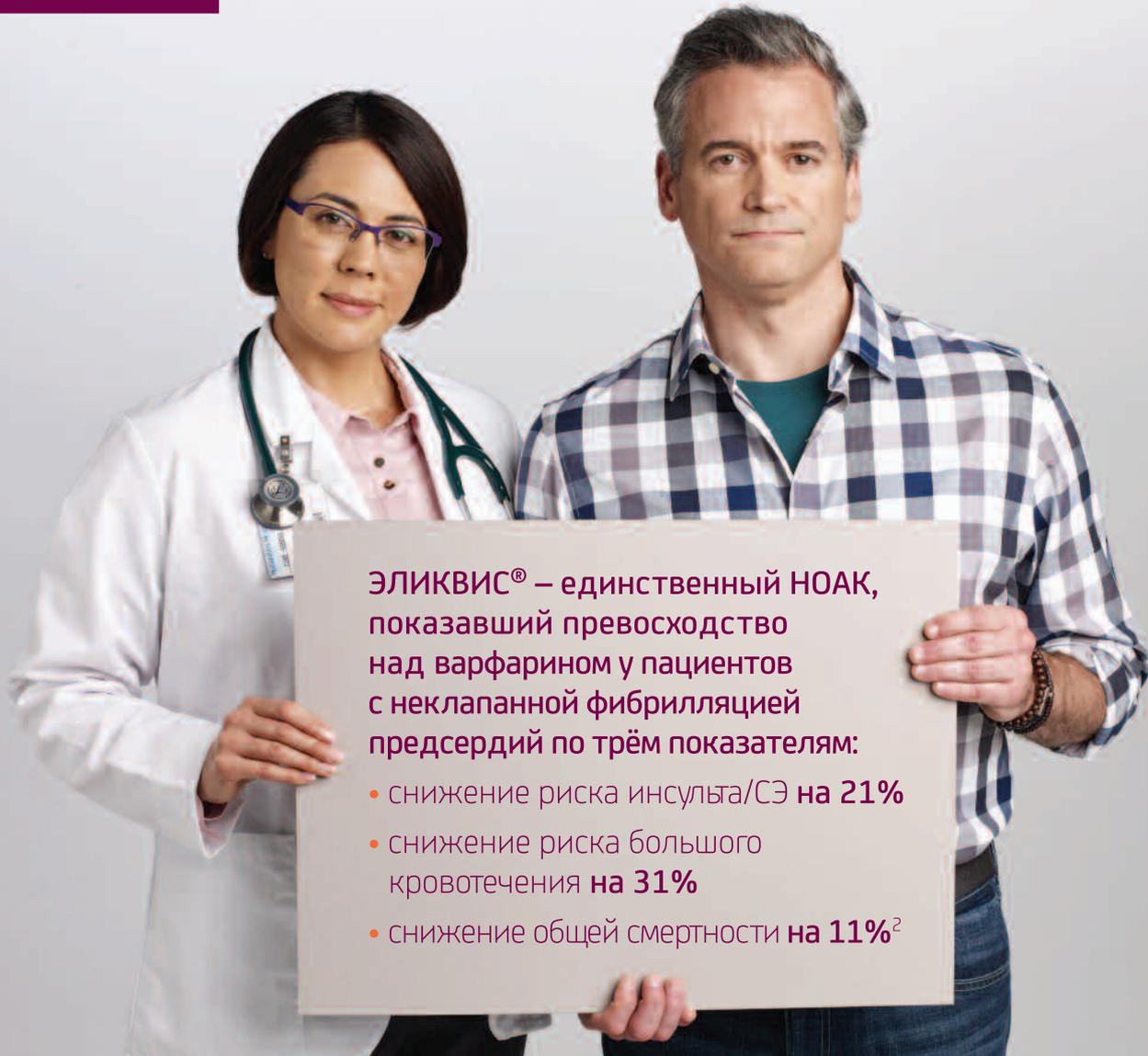
В исследовании AMPLIFY ( $n = 5395$ ) больные в первые 7 дней еще, как правило, получали парентеральные антикоагулянты (в основном эноксапарин), и даже в сравнении с эноксапарином частота крупных кровотечений на аликсабане меньше. В последующем аликсабан сравнивали с АВК, и частота крупных кровотечений в группе аликсабана также меньше при как минимум равной эффективности в сравнении со стандартным подходом [14]. Таким образом, имеются доказательства, что при лечении проксимального ТГВ/ТЭЛА аликсабан безопаснее стандартного лечения – в сравнении как с парентеральными антикоагулянтами, так и АВК.

Еще один важный аспект – это качество использования АВК, которое зависит от среднего времени нахождения международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне (должно быть не меньше 70%). В исследовании AMPLIFY у больных с проксимальным ТГВ/ТЭЛА с наиболее качественным лечением АВК (>68%) аликсабан сохранял преимущество по безопасности (крупные кровотечения) при сопоставимой эффективности (ВТЭО/смерть от ВТЭО) [14].

При длительной терапии ПОАК больных с проксимальным ТГВ/ТЭЛА риск развития рецидивов со временем снижается, что позволило предположить, что, возможно, в отдаленной перспективе можно уменьшить дозу антикоагулянта и тем самым повысить безопасность. Эта гипотеза подтверждена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AMPLIFY-EXT ( $n = 2482$ ) [19], которое продемонстрировало возможность назначения аликсабана в уменьшенной дозе – 2,5 мг 2 раза в сутки – при продленной АКТ без снижения эффективности лечения. Наличие группы плацебо в этом исследовании позволило оценить частоту развития рецидива ТГВ/ТЭЛА у больных, у которых раньше допускалось прекратить АКТ, которая оказалась достаточно высокой – 8,8% за 12 мес наблюдения. В то же время аликсабан существенно защищал таких больных: частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА при лечении аликсабаном в полной дозе (5 мг 2 раза в сутки) составляла 1,7%, причем при уменьшении дозы аликсабана в 2 раза в отдаленной перспективе (через 6–12 мес после использования полной дозы) эффективность оставалась на прежнем уровне – 1,7%. Наряду с этим снижение дозы аликсабана позволило увеличить безопасность АКТ: частота клинически значимых некрупных кровотечений при использовании половинной дозы аликсабана ниже – 3% (ОР 1,29 [0,72–2,33]) и сопоставима с плацебо (2,3%), в то время как при использовании полной дозы этот показатель составлял 4,2% (ОР 1,82 [1,05–3,18]) [19]. Эти результаты дают надежду удержать больше больных на длительной многолетней (а иногда пожизненной) АКТ, если она им показана.

### Перипроцедуральная антикоагуляция

Следующий доклад, с которым выступил профессор ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» М.И. Зямиятин, посвящен чрезвычайно важной теме – правилам приема антикоагулянтов при проведении операций и травматичных процедур (перипроцедуральной антикоагуляции).



**ЭЛИКВИС® – единственный НОАК,  
показавший превосходство  
над варфарином у пациентов  
с неклапанной фибрилляцией  
предсердий по трём показателям:**

- снижение риска инсульта/СЭ на **21%**
- снижение риска большого кровотечения на **31%**
- снижение общей смертности на **11%**<sup>2</sup>

#### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов – Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; – Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосуда или выраженная внутриспинальная или внутримозговая изменения сосуда. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное,

кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационные удостоверения: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции. Дата версии: 31.05.2019.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®. 2. Granger C.B. et al. N J Med. 2011; 365: 981–992.



ООО «Пфайзер Инновации»  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)  
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. [www.pfizer.ru](http://www.pfizer.ru)



Служба Медицинской Информации: [MedInfo.Russia@Pfizer.com](mailto:MedInfo.Russia@Pfizer.com)  
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет – сайте [www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)

Реклама

PP-ELI-RUS-0774 19.11.2019

Известно, что у пациентов, принимающих антикоагулянты или антиагреганты, риск периоперационных осложнений, связанных с нарушением системы гемостаза, повышен. С другой стороны, отмена, например, ацетилсалициловой кислоты большим ишемической болезнью сердца в 3 раза повышает риск развития инфаркта миокарда. Более того, 2/3 всех внезапных кардиальных осложнений в периоперационном периоде связаны с отменой антикоагулянтов или антитромботиков.

Почему так происходит? Одной из причин является то, что тактику периоперационной АКТ определяют многие врачи. Проведено исследование (опрос врачей), показавшее, что в реальной клинической практике тактику периоперационной АКТ только примерно в 1/2 случаев определяет кардиолог, в остальных случаях – врачи самых разных специальностей: врач, проводящий процедуру (36%), врач общей практики (28%), фармацевт (15%) и др. [20]. Еще одним фактором повышенного риска осложнений, развивающихся во время или после проведения операций и травматичных процедур у пациентов, принимающих антикоагулянты, является несоблюдение рекомендованных схем АКТ в периоперационном периоде. В недавнем российском исследовании показано, что несоблюдение рекомендованных схем или увеличение сроков возобновления АКТ у больных, принимавших АКТ при проведении плановых операций, увеличивало риск развития осложнений более чем в 4 раза (отношение шансов – ОШ 4,12; 95% ДИ 1,92–7,21,  $p=0,024$ ) [21].

Одной из причин несоблюдения рекомендованных схем АКТ при проведении операций является то, что в реальной клинической практике врачи зачастую отменяют любые антикоагулянты за то время до операции, за которое привыкли это делать в случае лечения варфарином, не учитывая различия в фармакокинетике между различными группами антикоагулянтов. Так, показано, что при плановом протезировании суставов врачи отменяли варфарин за 5 дней до операции в 53% случаев и ПОАК – за 5 дней до операции у каждого третьего больного [20]. Очевидно, это связано с недостатком знаний и опыта ведения таких больных.

Правила безопасности при выполнении операции на фоне антикоагулянтов сегодня хорошо определены:

- оценка возможности и целесообразности выполнения операции на фоне приема или отмены антикоагулянтов должна включать анализ причин их назначения, анатомических особенностей зоны вмешательства;
- надо оценить риск развития ВТЭО и риск развития кровотечений.

В качестве лучшего способа снижения риска геморрагических или тромботических осложнений у пациентов, получающих АКТ, предлагается ОТЛОЖИТЬ выполнение операции, если:

- в течение трех предшествующих месяцев у пациента развился артериальный или венозный тромбоз (ВТО, ТЭЛА, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака или инсульт);
- в течение трех предшествующих месяцев у пациента был эпизод большого кровотечения, т.е. кровотечения, вызвавшего снижение гемоглобина более чем на 20 г/л, или потребовавшего переливания двух доз эритроцитной массы, или представлявшего угрозу жизни.

Если плановую операцию возможно отсрочить, то следует отложить ее минимум на 3 мес или, лучше, на 6 мес. При длительной АКТ риски рецидивов ВТЭО и кровотечений со временем снижаются, что показано в исследовании AMPLIFY [14]. Даже если пациенту показан пожизненный прием антикоагулянтов, через 6 мес он переходит на более низкие дозы, при которых, как это показано для апиксабана 2,5 мг, вероятность геморрагических осложнений приближается к плацебо. В то же время риск развития тромботических осложнений сохраняется, что необходимо учитывать, и следует

вести пациента на низких дозах антикоагулянта, но не отменять его.

Далее докладчик подчеркнул, что наибольшее количество ошибок связано с «мост-терапией». Следует признать, что любой переход с одного антикоагулянта на другой всегда увеличивает риск, поскольку антикоагулянты, которые используются для «мост-терапии» и для длительной АКТ – НМГ и ПОАК, – не имеют четкого лабораторного мониторинга, позволяющего определить уровень нарушений гемостаза и сохранить его при переходе с одного препарата на другой. Как показано в Регистре ORBIT-AF, переход на «мост» у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих АКТ, значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (ОР 1,62; 95% ДИ 0,95–2,78,  $p=0,02$ ), кровотечений (ОР 3,84; 95% ДИ 2,07–7,14,  $p<0,0001$ ), всех серьезных нежелательных явлений (ОР 1,94; 95% ДИ 1,38–2,71,  $p<0,0001$ ) [22].

По данным метаанализа, терапия «моста», если он начинается до операции и продолжается после операции при проведении травматических процедур, всегда увеличивает риск кровотечений, даже если не влияет на частоту тромботических событий [23].

Наиболее простая схема приема ПОАК в периоперационном периоде состоит в следующем: при высоком риске развития осложнений препарат отменяют за двое суток, при низком риске – за сутки до операции; возобновляют прием препарата при низком риске – сразу после операции (независимо от функции почек для апиксабана), при высоком риске – на вторые сутки после операции, т.е. как можно раньше [24]. Эти данные представлены в многоцентровом исследовании PAUSE, которое включало 3007 пациентов с фибрилляцией предсердий, длительно принимающих ПОАК и нуждающихся в плановом оперативном вмешательстве. Больные разделены в зависимости от риска кровотечений на две группы:

- 1) группа низкого риска (эндоскопические исследования ЖКТ, установка кардиостимуляторов, лечение и экстракция зубов, биопсия кожи, операции при катаракте);
- 2) группа высокого риска (нейрохирургические, онкологические, реконструктивные и другие большие вмешательства).

Антикоагулянты в группе высокого риска отменяли за двое суток, в группе низкого риска – за сутки до плановой операции/травматичных процедур. Оценивали частоту осложнений в течение 30 дней после операций. Лучшие результаты получены для ПОАК, которые принимаются 2 раза в сутки (апиксабан, дабигатран, ривароксабан). Наименьший риск развития тромботических осложнений (артериальных и венозных тромбоемболий) наблюдался в группе апиксабан (0,19%) vs дабигатран (0,50%) и ривароксабан (0,42%) при одинаковом риске кровотечений.

Для того чтобы обеспечить безопасность приема антикоагулянтов в условиях стационара, лучший способ – прописать протокол назначения антитромботической терапии, как это сделано в Центре им. Н.И. Пирогова.

#### Литература/References

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (3): 632–4.
2. Garfield.
3. Carrier M, Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Rev Hematol* 2017; 10 (1): 15–22.
4. Рекомендации ESC/ERS, 2014. [Рекомендация ESC/ERS, 2014 (in Russian).]
5. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost* 2015; 114: 150–7.
6. Prins MH, Lensing AW, Brighton TA et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2014; 1 (1): e37–46.

7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost* 2015; 13 (12): 2187–91.
8. Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615–24.
9. Young AM, Marshall A, Thirlwall J et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017–23.
10. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (2): 411–21. DOI: 10.1111/jth.14662
11. Agnelli G, Becattini C, Meyer G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; 382 (17): 1599–607.
12. Рекомендации ЕКО по ТЭЛА, 2019. [Rekomendatsii EKO po TELA, 2019 (in Russian).]
13. Kearon C., Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2016; 149 (2): 315–52.
14. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
15. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
16. Büller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.
17. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–52.
18. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–72.
19. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699–708.
20. Flaker GC, Theriot P, Binder LG et al. Management of Periprocedural Anticoagulation: A Survey of Contemporary Practice. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (2): 217–26.
21. Уддин Л.Н., Егоров А.В., Соколова А.А. и др. Особенности тромбозмболических и геморрагических осложнений при плановых хирургических вмешательствах у больных с фибрилляцией предсердий. *Рацион. фармакотерапия в кардиологии*. 2019; 15 (3): 315–21. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-315-321 [Uddin L.N., Egorov A.V., Sokolova A.A. et al. Features of Thromboembolic and Hemorrhagic Complications in Planned Surgical Interventions in Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacother Cardiol*. 2019; 15 (3): 315–21. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-315-321 (in Russian).]
22. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S et al. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators and Patients. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015; 131 (5): 488–94.
23. Rechenmacher SJ, Fang JC. Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1392–403.
24. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019; 179 (11): 1469–78.

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Новые данные в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий

При поддержке компании «Пфайзер».

Для цитирования: Новые данные в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 102–109. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200583

Symposium

## New data in the treatment of patients with atrial fibrillation

Prepared with the support of Pfizer.

For citation: New data in the treatment of patients with atrial fibrillation. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 102–109. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200583

### И очевидно, и факт: выбор антикоагулянта при риске желудочно-кишечного кровотечения

Первый доклад, с которым выступил профессор Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Ю.М. Лопатин, посвящен актуальной проблеме практической медицины – выбору антикоагулянта при риске желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Докладчик отметил, что главным принципом при решении этой проблемы должно быть соблюдение баланса эффективности (профилактика тромбоемболических осложнений) и безопасности (уменьшение риска больших кровотечений, среди которых особое место занимают ЖКК) проводимой терапии.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению ФП от 2016 г. сказано: при начале пероральной антикоагуляции пациента с ФП, которому подходят прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), рекомендуется отдавать предпочтение ПОАК, нежели антагонистам витамина К – АВК (класс IA); при контроле у пациентов с высоким риском ЖКК назначение АВК или сниженных дозировок ПОАК более предпочтительно по сравнению с назначением ПОАК в полной дозе (класс IIa B) [1].

В обновленных рекомендациях 2020 г. ESC приоритет ПОАК при назначении оральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с ФП становится неоспоримым – ПОАК рекомендуются в качестве препаратов 1-й линии; также говорится, что даже высокие показатели риска кровотечения не следует принимать за причину для отказа от приема ПОАК [2]. В этих рекомендациях при выборе дозы ПОАК сохраняется деление на стандартную и сниженную дозы, и одним из критериев для снижения дозы указан высокий риск кровотечений. В случае тяжелого активного кровотечения у пациентов с ФП рекомендуется прервать терапию ОАК до определения причины кровотечения и устранения источника кровотечения – например, кровоточащая язва или полип при ЖКК (класс IC), после чего как можно быстрее возобновить прием ОАК по решению консилиума врачей. Предпочтение нужно отдать таким препаратам, как апиксабан или дабигатран 110 мг 2 раза в день, которые не связаны с увеличением ЖКК в сравнении с варфарином. То же самое сказано в отношении ведения пациентов с ФП и показаниями к применению сопутствующей антитромбоцитарной терапии (АТТ). У этой категории пациентов ПОАК являются предпочтительным выбором по сравнению с АВК в комбинации с АТТ (класс IA); при высоком риске кровотечений (HAS-BLED $\geq$ 3) рекомендуется прием сниженных доз ПОАК (класс IIa B).

Механизмы развития ЖКК, ассоциированные с ПОАК, могут быть обусловлены как системным антикоагулянтным эффектом, так и местными эффектами препарата, например, разъедающим эффектом (наличие винной кислоты в

дабигатране) [3]. Факторы риска (ФР) ЖКК, связанные с приемом ПОАК, включают более высокую дозу дабигатрана (150 мг) и эдоксабана (60 мг), пожилой возраст ( $\geq$ 75 лет), анамнез язвенной болезни или ЖКК, инфекцию *Helicobacter pylori* и др. [3].

Таким образом, ЖКК, связанные с приемом антикоагулянтов, диктуют необходимость раннего выявления доброкачественных и злокачественных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4]. Согласно данным исследования COMPASS, среди общего числа новых случаев рака любой локализации почти каждый 4-й выявлен рак желудочно-кишечной локализации, из них 22,8% выявлены после кровотечения [5].

По данным субанализов 3 основных исследований, частота больших ЖКК в популяции пациентов с неклапанной ФП на ПОАК значительно ниже в сравнении с варфарином: дабигатран (n=6076) 150 мг 2 раза в сутки – 1,85% в год (отношение рисков – ОР 1,49; 95% доверительный интервал – ДИ 1,21–1,84), ривароксабан (n=7131) 20 мг в сутки – 2,00% в год (ОР 1,62; 95% ДИ 1,30–1,99), апиксабан (n=9088) 5 мг 2 раза в сутки – 0,76% в год (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70–1,15) [6]. Как видим, в самом выигрышном положении в отношении снижения риска больших кровотечений среди всех ПОАК находится апиксабан. Поэтому неслучайно при индивидуальном подборе ПОАК в зависимости от характеристик больного и его предпочтений в случае высокого риска развития ЖКК рекомендовано использовать сниженную дозу дабигатрана (110 мг) или стандартную дозу апиксабана [7].

В более поздних рекомендациях по выбору конкретного ОАК и дозы для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП при выборе ПОАК у пациентов с высоким риском ЖКК говорится [8]:

- препараты первого выбора: апиксабан 5 мг 2 раза в сутки, дабигатран 110 мг 2 раза в сутки;
- препараты второго выбора: дабигатран 150 мг 2 раза в сутки, эдоксабан 60 мг 1 раз в сутки, ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки.

Почему так важен выбор конкретного ПОАК и дозы? В крупном исследовании в условиях реальной клинической практики (n=61 205) оценивали безопасность (инсульт/системная тромбоэмболия) и эффективность (кровотечение, приведшее к госпитализации) по сравнению с фенпрокумоном, в том числе стандартной и сниженной дозы ПОАК у пациентов с ФП [9]. Показано, что при использовании апиксабана в сниженной дозе риск развития ЖКК ниже в сравнении с АВК, так же, как и при стандартной дозировке [9]. В противоположность этому при использовании дабигатрана у пациентов с ФП риск развития больших кровотечений, включая ЖКК, выше на дозе 150 мг 2 раза в сутки (3,31% vs 3,57% на варфарине;  $p=0,32$ ), чем на дозе 110 мг 2 раза в сутки (2,87% vs 3,57% на варфарине;  $p=0,002$ ) [10].

Дабигатран увеличивает риск развития ЖКК [11]. Так, после переключения с варфарина на дабигатран у больных с ФП вероятность любого кровотечения увеличилась на 36% ( $p < 0,001$ ) и ЖКК – на 71% ( $p < 0,001$ ), ЖКК составили 80% всех кровотечений у стационарных больных.

В большом популяционном когортном исследовании ( $n=92\ 816$ ) сравнивали риск развития ЖКК на терапии дабигатраном ( $n=85\ 78$ ), ривароксабаном ( $n=16\ 253$ ) и варфарином ( $n=67\ 975$ ), было показано, что риск ЖКК на ПОАК и варфарине не отличался, однако с осторожностью следует назначать ПОАК пожилым людям, особенно старше 75 лет [12].

В исследовании ROCKET AF пожилые ( $\geq 75$  лет) пациенты демонстрировали более высокий риск развития больших кровотечений на терапии ривароксабаном (4,86% vs 4,40% на варфарине на 100 пациенто-лет; ОР 1,11; 95% ДИ 0,92–1,34) по сравнению с более молодыми ( $< 75$  лет) пациентами (2,69% vs 2,79% на варфарине на 100 пациенто-лет; ОР 0,96; 95% ДИ 0,78–1,19;  $p=0,336$ ) [13].

В японском исследовании безопасности ривароксабана vs варфарина у пациентов с ФП показано, что в структуре больших кровотечений основное место занимают ЖКК и внутричерепные кровотечения [14]. В другом японском исследовании ( $n=16\ 977$ ) провели анализ риска развития ЖКК после выполнения эндоскопических процедур у больных, принимающих варфарин или ПОАК (ривароксабан, апиксабан, дабигатран, эдоксабан), наиболее высокий риск ЖКК наблюдался на ривароксабане [15]. Авторы исследования пришли к следующим выводам:

- пациенты после эндоскопических процедур, принимающие варфарин, имели более высокий риск ЖКК, чем пациенты, получающие ПОАК;
- терапия моста (гепарин) связана с повышенным риском как кровотечения, так и тромбоемболий;
- риск кровотечения варьировал в зависимости от эндоскопической процедуры.

Метаанализ, включивший 43 рандомизированных клинических исследования (РКИ) и 151 587 пациентов, принимавших ПОАК, показал преимущество апиксабана по эффективности (инсульты/системные эмболии) и безопасности (большие кровотечения) над другими ПОАК [16].

Очень важный аспект профилактики инсультов/тромбоемболий – возобновление антикоагуляции после ЖКК у больных с ФП. Показано, что возобновление антикоагуляции после ЖКК у этой категории больных ( $n=1329$ , средний возраст 76 лет, женщины 45%, возобновление антикоагуляции варфарином в 49,1% случаев) приводило к уменьшению числа неблагоприятных исходов, увеличению выживаемости по сравнению с пациентами, не возобновившими антикоагуляцию [17]. Наиболее опасная в отношении развития повторного кровотечения после возобновления антикоагуляции варфарином после ЖКК – 1-я неделя: частота повторного кровотечения составляла 20% (ОР 3,27; 95% ДИ 1,82–5,91).

В недавнем метаанализе 10 РКИ (проанализировано 5354 исследования), включившем 2080 больных с возобновлением антикоагулянтной терапии после ЖКК vs 2296 больных, прекративших лечение после ЖКК, показано, что возобновление антикоагулянтной терапии после ЖКК связано со значительным увеличением частоты рецидивов ЖКК, но также и со значительным снижением тромбоемболических событий и смерти от всех причин [18].

С учетом сказанного выбор конкретного препарата для антикоагуляции приобретает первостепенное значение. В исследовании ARISTOTLE показано, что анамнез предшествующих ЖКК не влияет на преимущество апиксабана над варфарином в отношении снижения риска смерти [19]. С точки зрения снижения риска развития инсульта/системной эмболии и снижения риска большого кровотечения по сравнению с варфарином апиксабан превосходит другие

ПОАК, что продемонстрировано в крупном исследовании ARISTOPHANES [20].

Таким образом, при практическом выборе конкретного антикоагулянта у пациентов с ФП и высоким риском ЖКК следует руководствоваться следующими выводами [8]:

- ЖКК, даже в условиях антикоагуляции, как правило, не приводят к смерти или стойкой инвалидности. Выбор ОАК должен определяться главным образом необходимостью профилактики инсульта.
- Термин «высокий риск ЖКК» не всегда точно отражает клиническую ситуацию. Например, пациенты с язвенным кровотечением, связанным с *H. pylori*, после эрадикации инфекции уже не могут считаться больными с высоким риском кровотечения.
- Риск ЖКК, связанный с любым из антикоагулянтов, повышается при одновременном использовании АТТ, в том числе ацетилсалициловой кислоты.
- Как и с варфарином, терапия ПОАК должна быть возобновлена так скоро, как это будет считаться безопасным после остановки ЖКК.
- Риск ЖКК на терапии дабигатраном или эдоксабаном зависит от дозы препарата.
- Повышенный риск ЖКК на терапии дабигатраном и ривароксабаном наиболее очевиден у пациентов  $\geq 75$  лет.
- Использование стратегии поиска рака ЖКТ уменьшает у пациентов, получающих терапию ОАК, частоту ЖКК, связанных с новообразованиями.
- Скрининг колоректального рака у пожилых пациентов должен проводиться до начала терапии ОАК.

### Терапия при ХБП: очевидно, но недостаточно

Директор Клиники кардиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) профессор Д.А. Андреев представил доклад о терапии хронической болезни почек (ХБП) у кардиологических больных. В начале своего выступления докладчик отметил, что распространенность ХБП у больных с кардиологической патологией очень высокая. Так, согласно регистру, куда включены 2983 больных с неклапанной ФП, поступивших в кардиологические стационары больниц скорой помощи в г. Москве за период 06.2016–06.2017, ХБП «продвинутых» стадий (скорость клубочковой фильтрации – СКФ  $< 45$  мл/мин) обнаруживается у каждого 3-го больного ( $n=794$ ) [21]. При этом также хорошо известно, что риск развития инсультов и риск кровотечений у больных с ФП и ХБП значительно выше, чем у больных без ХБП [22].

ФР геморрагических осложнений подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые [1]. В качестве примера лектор привел исследование, где провели оценку риска геморрагических осложнений для коррекции модифицируемых ФР у больных с ФП и ХБП ( $n=3587$ ) по сравнению с больными с ФП без ХБП ( $n=127\ 884$ ) [22]. Первое, что обращает на себя внимание в этом исследовании, – такие факторы, как артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление  $> 160$  мм рт. ст.), лабильное международное нормализованное отношение – МНО (время пребывания в терапевтическом диапазоне  $< 60\%$ ) у больных на варфарине, имеющие прогностическую ценность в отношении риска кровотечений, не оценивались у больных ХБП. Второе: такой независимый фактор, как прием нестероидных противовоспалительных средств, не влиял на риск развития кровотечений у больных с ФП и ХБП ни до диализных стадий, ни после диализа, что опровергает существовавшее до сих пор мнение о том, что нестероидные противовоспалительные средства повышают риск геморрагических осложнений у этой категории больных. Злоупотребление алкоголем и нарушение функции печени также не оказывали влияния на риск развития кровотечений у больных с ФП и ХБП. В отношении такого ФР, как анемия, показано, что нет необходимости стремиться к достижению целевого уровня гемоглобина у больных с ФП и ХБП, требующих диализа.

Таким образом, многие традиционные модифицируемые ФР в этой популяции больных «не работают», в связи с чем возникает закономерный вопрос: можно ли реально повлиять (снизить) на риск кровотечения у больных с ФП и ХБП? Для иллюстрации подобной ситуации докладчик предложил разобрать возможный клинический случай.

Клинический случай: больной, 68 лет, страдает артериальной гипертензией, ФП, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохранной фракцией выброса левого желудочка, декомпенсирован, СКФ 60 мл/мин. Больной пролечен в клинике, выписан в удовлетворительном состоянии. Следующая декомпенсация случилась через год – СКФ 30–40 мл/мин, затем на больших дозах диуретиков в клинике снизилась ниже 30 мл/мин, отмена спиронолактона, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента позволила стабилизировать функцию почек (СКФ 60 мл/мин). Однако вскоре у больного на высоких дозах петлевых диуретиков развивается приступ подагры, он получает инъекцию НПВП однократно, что снова приводит к декомпенсации функции почек, которую удалось восстановить. После выписки из клиники больной 2 года живет без декомпенсации, затем на фоне анемии (гемоглобин 74 г/л), не связанной с кровопотерей, снова наступает декомпенсация. Больной пролечен в клинике, удалось поднять уровень гемоглобина и стабилизировать функцию почек, и следующий год больной живет без декомпенсации, однако в августе 2018 г. снова попадает в клинику по поводу очередной декомпенсации. Во время последней госпитализации у больного случается внезапная сердечная смерть, его реанимируют, проводят экстренную коронарографию – значимый стеноз ствола левой желудочковой артерии, проводят стентирование, у больного развивается контраст-индуцированная нефропатия, его помещают на диализ на 5 дней, что позволяет стабилизировать функцию почек.

Как видим, за 4 года наблюдения этот больной перенес 4 эпизода острого повреждения почек. Невольно возникает вопрос: существует ли понятие «стабильная функция почек» при ХБП? Согласно данным крупного регистра, включившего 9769 больных с ФП, принимающих антикоагулянты, средняя СКФ 67 мл/мин: в течение 11 мес наблюдения у каждого 5-го больного произошло событие, нарушающее функцию почек (10,4% больных – падение СКФ на  $\geq 30\%$ , 7,9% больных – госпитализация, «острое повреждение почек», 1,4% больных – удвоение креатинина, 0,9% больных – диализ или трансплантация) [23]. Другими словами, больные с ФП и сохранной функцией почек не застрахованы от эпизодов «острого повреждения почек», и это случается в популяции гораздо чаще, чем принято считать. Можно ли реально повлиять/снизить риск развития кровотечения у этой категории больных?

Сегодня экспертами предложен фармакокинетический подход к решению данной проблемы, который учитывает почечный клиренс препарата [24]. Так, почечный клиренс дабигатрана составляет 80%, ривароксабана – 35%, апиксабана – 27%. На этом основании у больных ХБП прием дабигатрана не рекомендуется при СКФ < 30 мл/мин, апиксабана и ривароксабана – при СКФ < 15 мл/мин (инструкции к препаратам).

Анализ крупного исследования RE-LY показал, что у больных с ФП и ХБП, принимающих дабигатран, риск кровотечений увеличивается по мере снижения функции почек, и при СКФ 30–50 мл/мин риск геморрагических осложнений на дабигатране 110 мг и на варфарине практически не отличается [25]. Аналогичные результаты получены и для ривароксабана [26]. В противоположность этому апиксабан демонстрировал снижение риска кровотечений (лучшую безопасность) по сравнению с варфарином у больных с ФП и ХБП, различие тем более выраженное, чем больше снижалась СКФ [27].

Возвращаясь к нашему клиническому случаю, можно отметить, что если пациент с ХСН принимает антикоагулянт с высоким почечным клиренсом, то он неоднократно подходит к опасной черте, когда может начаться кумуляция препарата, что увеличивает риск развития геморрагических осложнений. Наш пациент принимал препарат с низким почечным клиренсом (апиксабан), поэтому препарат не накапливался в плазме.

Далее докладчик акцентировал внимание слушателей на том, что у больных ХБП важно обращать внимание не только на исходную СКФ, поскольку каждый эпизод острого повреждения почек повышает риск последующего снижения СКФ до < 30 мл/мин. Показано, что если эпизод острого повреждения почек случается у больных с исходной СКФ > 60 мл/мин, то через 5 лет 25% из них будут иметь ХБП IV стадии, а если такой эпизод случается у больных с исходной СКФ < 60 мл/мин, то через 5 лет 35% из них будут иметь ХБП IV стадии [28]. Важно помнить, что у больных ХБП эпизод острого повреждения почек:

- повышает риск прогрессирования ХБП;
  - повышает риск повторного острого повреждения почек при любом провоцирующем факторе!
- В недавнем исследовании изменения функции почек у пациентов с ФП, получающих различные антикоагулянты (n=1667), показано, что по сравнению с варфарином все ПАОК [29]:
- снижают скорость прогрессирования ХБП (ежегодное падение СКФ);
  - уменьшают вероятность класс-снижения СКФ до < 50 мл/мин;
  - уменьшают вероятность перехода в следующую стадию ХБП.

Таким образом, ренопротективное действие, по-видимому, является эффектом ПАОК.

Нарушение функции почек является важным фактором при принятии решения, когда отменять антикоагулянты, если больному предстоит хирургическое/диагностическое вмешательство. В случае вмешательства с низким риском кровотечения (коронарография, эндоскопия с биопсией, биопсия простаты и т.п.) сабаны отменяют за 1 сут до операции; дабигатран – за 2 сут до операции, если клиренс креатинина (КК) < 50 мл/мин, за 36 ч, если КК 50–80 мл/мин, за 24 ч, если КК > 80 мл/мин. В случае вмешательства с высоким риском кровотечения (абдоминальная хирургия, торакальная хирургия, большая ортопедия и т.п.) сабаны отменяют за 2 сут до операции, независимо от СКФ; дабигатран – за 4 сут, если КК 30–40 мл/мин, за 3 сут, если КК 50–80 мл/мин и за 2 сут, если КК > 80 мл/мин.

Как вести больного с кровотечением, развившимся на фоне терапии антикоагулянтами? Варфарин подавляет синтез полноценных факторов свертывания, вызывая дефицит факторов свертывания в крови, поэтому при кровотечении, возникшем на фоне варфарина, лечение заключается в восполнении прокоагулянтов (переливание свежзамороженной плазмы). В отличие от варфарина, ПАОК не вызывают дефицита прокоагулянтов, их механизм действия заключается в ингибировании активированных факторов II и X, и препарат будет действовать, пока находится в сосудистом русле; поэтому при кровотечении, возникшем на ПАОК, принципиально важно уточнить время приема последней дозы и от него рассчитать время нормализации гемостаза. Для рива-, апиксабана это время (время, за которое препарат выводится из сосудистого русла) составляет 12–24 ч, для дабигатрана – зависит от СКФ: 12–24 ч, если КК > 80 мл/мин, 24–36 ч, если КК 50–80 мл/мин, 36–48 ч, если КК 30–50 мл/мин и > 48 ч, если КК < 30 мл/мин.

В заключение доклада автор остановился на вопросе применения ПАОК при диализе, отметив, что на сегодняшний день рандомизированные исследования по профилактике инсульта с помощью варфарина и ПАОК при диализе от-

сутствуют. Рекомендации базируются на данных регистров и очень разнятся для кардиологических и нефрологических пациентов. Если в европейских и американских кардиологических рекомендациях очень аккуратно говорится о назначении антикоагулянтов: «можно рассмотреть назначение варфарина у больных с ФП на диализе», «решение о назначении антикоагулянтов должно быть индивидуализировано», то в нефрологических рекомендациях сказано: «рутинная антикоагуляция у больных ХБП V стадии при ФП для профилактики не показана». С чем это связано?

Опубликовано несколько регистров сравнительной эффективности варфарина при ФП у больных на диализе vs без антикоагулянтной терапии, и только в двух из них показано снижение риска ишемического инсульта (ИИ) или инсульта/смерти на варфарине, в остальных 6 регистрах на варфарине наблюдается повышение риска инсульта или инсульта/смерти [30]. То есть в этой популяции варфарин не защищает пациентов, а, наоборот, способствует инвалидизации и смерти.

Таким образом, вопрос, что назначить больным с ФП, находящимся на диализе, на сегодня остается открытым.

Подводя итоги, можно сделать следующие выводы:

Очевидно	Недостаточно
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ХБП широко распространена при ФП</li> <li>• Функция почек нестабильна</li> <li>• Предложен фармакокинетический подход к выбору антикоагулянтов</li> <li>• По данным РКИ только у аписабана частота кровотечений ниже, чем на варфарине, независимо от функции почек</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка риска кровотечений затруднена</li> <li>• Не проводились РКИ для оценки фармакокинетического подхода</li> <li>• РКИ при СКФ &lt; 30 мл/мин (в том числе при ХБП диализных стадий) отсутствуют</li> </ul>

### «Хрупкий» пациент: как не «разбить»?

Профессор Медицинского научно-образовательного центра (Университетская клиника) и факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» В.Ю. Мареев продолжил тему лечения ФП, посвятив свой доклад применению антикоагулянтов у пожилых («хрупких») пациентов с ФП. С увеличением продолжительности жизни (после 65 лет) частота встречаемости ФП в популяции возрастает [2]. Так, например, в возрасте 90 лет ФП встречается у 23,4% населения, т.е. у каждого 4-го, при этом, если не контролировать хотя бы один ФР, частота ФП возрастает до 33,4%, а если не контролировать больше одного ФР, то до 38,4% [2].

Сегодня предложен новый подход к лечению ФП – интегрированный ABC (от CC к ABC) [2]. Он подразумевает, что вначале следует:

1. Подтвердить – С (confirm) – ФП: зарегистрировать ФП ≥ 30 с на 12-канальной электрокардиограмме.
2. Охарактеризовать – С (characterize) – тяжесть ФП по схеме 4S-AF:
  - 1) риск инсульта по шкале CHA2DS2VASc;
  - 2) симптомы по оценке Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA);
  - 3) бремя ФП (продолжительность, спонтанное прекращение);
  - 4) дополнительные ФР (возраст, сопутствующие заболевания, увеличение предсердий/фиброз).

После выполнения этих действий (CC) следует перейти к лечению, которое включает триединый подход (ABC):

1. Антикоагуляция, чтобы избежать – А (avoid) – инсульта.
2. Лучший – В (better) – контроль симптомов.
3. Коморбидность – С (comorbidities) – и контроль сердечно-сосудистых ФР.

В исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге (n=1000, 416 мужчин, средний возраст 77±2,4 года), которое показало, что в российской популяции среди больных ХСН

старше 75 лет 68% имеют ≥ 2 коморбидностей, и 38% имеют ≥ 5 коморбидностей [32]. Из этого следует, что 89% с ХСН получают не сердечно-сосудистые препараты (до 5 групп).

Взаимодействие различных препаратов играет важную роль. К примеру, у больных сахарным диабетом/нарушением толерантности к глюкозе прием бигуанидов или тиазolidиновых снижает риск развития новой ФП (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,95 и ОР 0,72; 95% ДИ 0,63–0,83 соответственно), а прием инсулина (ОР 1,19; 95% ДИ 1,06–1,35) – увеличивает в сравнении с больными, не принимающими сахароснижающие препараты [33].

Что влияет на прогноз у таких больных? Выживаемость пациентов с ФП зависит, в первую очередь, от размеров левого предсердия (ЛП) – чем больше объем ЛП, тем больше смертность [34], поскольку в гемодинамически неактивных областях предсердия образуются тромбы. Выявляемость тромбов в ушке ЛП значительно повышается при использовании чреспищеводного ультразвукового исследования.

В РФ риск смерти от инсульта у больных с ФП примерно в 5,34 раза (6,2 у мужчин и 4,5 у женщин) выше, чем в общей популяции [35]; 80,3% всех инсультов составляет ИИ, т.е. вызванный тромбоэмболией, при этом 21,2% больных (19,6% мужчин и 23% женщин) умирают в течение первых 28 дней после инсульта, и только 15% больных, перенесших инсульт, к концу первого года живы и не инвалиды [36].

Таким образом, необходимость проведения антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с ФП очевидна. Какой препарат выбрать?

Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных с ФП показала, что при использовании варфарина польза заключается в снижении на 64% риска развития инсультов + системных эмболий, а риск – в увеличении вероятности развития кровотечений (при МНО 2–3) до 2,2% в год.

У варфарина есть ряд особенностей, которые затрудняют его применение в реальной клинической практике [37, 38], в том числе у пожилых пациентов с ФП, а именно:

- 1) медицинские характеристики пациента (возраст, сниженное всасывание в ЖКТ, злокачественные новообразования и пр.);
- 2) связанные с препаратом (узкое терапевтическое окно, взаимодействие с препаратами и пр.);
- 3) возможности или предпочтения пациента (низкая приверженность лечению, неудобства, связанные с мониторингом МНО и пр.).

Современный алгоритм назначения ОАК больному с ФП состоит в следующем (Рекомендации ESC/EHRA от 2020 г.) [2]:

*При наличии механического протеза клапанов или митрального стеноза средней и высокой степени:*

- назначить варфарин под контролем МНО (время нахождения в терапевтическом диапазоне ≥ 70%).

*Этапы в отсутствие механического протеза клапанов или митрального стеноза средней и высокой степени:*

- 1) идентифицировать больных низкого риска инсульта по шкале CHA2DS2VASc: 0 (М), 1 (Ж) – антикоагуляция не нужна;
- 2) думать о ПОАК у всех больных с CHA2DS2VASc > 1 (М) и > 2 (Ж). Определить риск кровотечений и устранить все модифицируемые ФР. Важно: HAS-BLED ≥ 3 – не причина для отказа от ОАК. CHA2DS2VASc = 1 (М) и 2 (Ж) – рассмотреть назначение ОАК (класс IIa). CHA2DS2VASc ≥ 2 (М) и 3 (Ж) – рекомендованы ОАК (класс I);
- 3) начинать прием ПОАК (или варфарина с контролем МНО с временем нахождения в терапевтическом диапазоне ≥ 70%). ПОАК, как правило, рекомендуются в качестве терапии 1-й линии.

Что мы знаем о типичном российском пациенте с ФП? По данным исследования РЕКВАЗА (n=530), среди амбулатор-

ных пациентов с ФП большинство составляют пациенты старше 75 лет, средний балл по шкале CHA2DS2VASc  $4,62 \pm 1,57$  [39]. Таких пациентов обычно сложно лечить в связи с высоким риском как инсульта, так и кровотечений, большим количеством сопутствующих диагнозов и принимаемых препаратов.

В крупном исследовании ARISTOTLE показано, что апиксабан – единственный ПОАК, имеющий большую эффективность, чем варфарин (МНО 2–3), по всем трем из следующих исходов [40]:

- частоте развития инсультов/системной эмболии – 1,27% vs 1,60% в год у апиксабана и варфарина соответственно (снижение ОР на 21%,  $p=0,01$ );
- частоте развития больших кровотечений – 2,13% vs 3,09% в год у апиксабана и варфарина соответственно (снижение ОР на 31%,  $p<0,001$ );
- смертности от всех причин – 3,52% vs 3,9% в год у апиксабана и варфарина соответственно (снижение ОР на 11%,  $p=0,047$ ).

Анализ в подгруппах (<65 лет, 65–74 года и  $\geq 75$  лет) показал, что по мере увеличения возраста больных апиксабан демонстрировал больше преимуществ в достижении первичной конечной точки эффективности (профилактика инсульта + тромбоэмболий) и безопасности (число больших кровотечений) в сравнении с варфарином [40].

Пожилым возрастом является важным ФР как инсульта (65–74 года – 1 балл и  $\geq 75$  лет – 2 балла по шкале CHA2DS2VASc) [1], так и кровотечений (>65 лет – 1 балл по шкале HAS-BLED) у пациентов с ФП [41]. Однако риск развития инсульта у пожилых пациентов с ФП растет быстрее, чем риск развития кровотечений. Так, например, в сравнении с пациентами без ФП риск развития инсульта у пациентов в возрасте 65–69 лет увеличен примерно в 4 раза [42], в то время как риск развития больших кровотечений – только в 1,8 раза [43]. В сравнении с пациентами без ФП у пациентов с ФП в возрасте  $>85$  лет риск кровотечений увеличен в 3 раза [43] и антикоагулянты давать опасно, но если антикоагулянты не давать, то пациент может умереть от инсульта, поскольку риск инсульта в этой возрастной группе увеличен в 12 раз [42]. Таким образом, пожилому пациенту с ФП требуется эффективная и безопасная защита от инсульта с благоприятным профилем безопасности.

Синдром старческой астении (англ. fragility – хрупкость) – это ассоциированный с возрастом синдром, сопровождающийся снижением физической и функциональной активности систем организма. Не все пожилые люди относятся к «хрупким», однако распространенность синдрома увеличивается с возрастом: 14% в общей популяции и 26% среди больных  $\geq 85$  лет [44–46].

«Хрупкие» пациенты с ФП имеют более высокий риск развития инсульта в сравнении с «крепкими» пациентами с ФП. Риск кардиоэмболических инсультов у «хрупких» пациентов с ФП в 3,5 раза выше (95% ДИ 1,0–12,0,  $p<0,05$ ), а частота смерти от всех причин – в 2,8 раза выше (95% ДИ 1,2–6,5,  $p<0,05$ ), чем у «крепких» пациентов с ФП [47].

Кроме того, больные с ФП склонны забывать принимать таблетки, что особенно ясно прослеживается в старческом возрасте (>75 лет) по сравнению со средним возрастом: 97,0% vs 78,4% соответственно ( $p=0,021$ ) [48].

Ретроспективный анализ эффективности и безопасности различных ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) в сравнении с варфарином у пожилых пациентов  $\geq 75$  лет с ФП (исследование провели по запросу и при финансировании Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в условиях реальной клинической практики, включены 448 944 пациента) показал: все 3 ПОАК эффективнее варфарина в отношении снижения риска тромбоэмболического инсульта и внутричерепного кровоизлияния [49]. Однако частота больших вечерних и желудочных кровотечений (что особенно важно у пожилых пациентов) снижалась только на апиксабане.

Субанализ исследования ARISTOPHANES в группе пациентов с неклапанной ФП  $\geq 80$  лет показал, что апиксабан снижал частоту инсульта/системной эмболии на 42% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,49–0,69,  $p<0,001$ ) и больших кровотечений – на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,54–0,67) в сравнении с варфарином [50]. Более того, в этой возрастной группе апиксабан ассоциировался с более низким риском инсульта/системной эмболии и больших кровотечений по сравнению с другими ПОАК – дабигатраном (инсульт/системная эмболия: ОР 0,65; 95% ДИ 0,47–0,89; большие кровотечения: ОР 0,60; 95% ДИ 0,49–0,73) и ривароксабаном (инсульт/системная эмболия: ОР 0,72; 95% ДИ 0,59–0,86; большие кровотечения: ОР 0,50; 95% ДИ 0,45–0,55).

В заключение доклада автор привел алгоритм выбора конкретного ОАК и дозы для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП, в котором представлены 3 группы больных, у которых следует предпочесть апиксабан: 1) больные с высоким риском кровотечений; 2) больные ХБП/хронической почечной недостаточностью; 3) пожилые и старые [51].

### Острый коронарный синдром и ФП – лечебная дилемма

В начале своего доклада профессор ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Д.А. Затеищиков акцентировал внимание слушателей на том, что сочетание мерцательной аритмии (МА) и инфаркта миокарда (ИМ) довольно часто встречается в реальной клинической практике. Докладчик привел собственные данные (не опубликовано) из исследования ОРАКУЛ II, которое проведено в период 2014–2018 гг. в нескольких центрах РФ (Москва, Астрахань, Казань, Краснодар), включены 1803 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС) с показаниями для чрескожного вмешательства (ЧКВ); согласно полученным данным, частота МА у этой категории больных составляла 17%.

В чем главная проблема в лечении таких пациентов? Оба эти заболевания – ОКС и МА – лечатся антитромботической терапией: одно заболевание требует интенсивного использования антиагрегантов, другое – применения антикоагулянтов. Однако увеличение компонентов антитромботической терапии неизбежно сопровождается ростом числа геморрагических осложнений.

Совсем недавно опубликованы обновленные рекомендации ESC по лечению ОКС без подъема сегмента ST – ОКСбпST (2020 г.) [52], предписывающие тактику ЧКВ у больных, принимавших антикоагулянты до развития ОКС:

- ЧКВ выполняется без отмены варфарина или ПОАК.
- У больных на варфарине при МНО  $>2,5$  не используется нефракционированный гепарин.
- У больных на ПОАК вне зависимости от времени приема последней дозы используются низкие дозы парентеральных антикоагулянтов (эноксапарин 0,5 мг/кг внутривенно или нефракционированный гепарин 60 МЕ/кг).

Далее докладчик привел собственные данные исследования ФР развития ИИ у больных, перенесших ОКС. Показано, что среди прочих (повышенного артериального давления, сердечной недостаточности, ХБП, сахарного диабета и пр.) МА оказалась наиболее сильным независимым ФР (+3 балла), но, если пациент принимает антикоагулянты (-3 балла), этот риск нивелируется. Такие данные подчеркивают необходимость профилактики инсульта у пациентов с ОКС.

В небольшом исследовании WOEST ( $n=573$ ) сравнивали клопидогрел vs клопидогрел + ацетилсалициловая кислота после ЧКВ на коронарных артериях у пациентов, получающих ОАК (варфарин) [53]. Согласно полученным данным двойная антитромботическая терапия (ДАТ) статистически значимо снижала частоту развития любых кровотечений по сравнению с тройной антитромботической терапией – ТАТ (19,5% vs 44,9% соответственно,  $p<0,001$ ), при этом, что

принципиально важно, частота тромбоэмболических эпизодов в обеих группах не отличалась. Таким образом, показано, что ДАТ (антикоагулянт + антиагрегант без ацетилсалициловой кислоты) превосходит по безопасности ТАТ (антикоагулянт + антиагрегант + ацетилсалициловая кислота), но в рекомендации эти данные не решались включать, пока не пришла эра ПАОАК и последовала целая серия исследований со всеми ПАОАК.

В первом из таких исследований – PIONEER AF-PCI (n=2124) показано, что у больных с ФП, которым выполнили ЧКВ на коронарных артериях, сочетание малых (15 мг 1 раз в день) доз ривароксабана с монотерапией антиагрегантом или очень малых (2,5 мг 2 раза в день) доз ривароксабана с двойной (антиагрегант + ацетилсалициловая кислота) ДАТ безопаснее стандартной терапии варфарином, клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой, не уступая последней по эффективности [54].

В исследовании RE-DUAL PCI (n=2725) сравнивали безопасность и эффективность двух режимов ДАТ (дабигатран 110 или 150 мг 2 раза в день + блокатор рецепторов P2Y12) и ТАТ (варфарин + ДАТ) у пациентов с ФП после проведенного ЧКВ с имплантацией стента [55]. Первичная конечная точка – развитие большого или клинически значимого небольшого кровотечения в соответствии с критериями ISTH. Согласно полученным данным, назначение двойной терапии с дабигатраном пациентам с ФП после ЧКВ значительно безопаснее традиционной ТАТ при сопоставимой эффективности (предотвращение тромбоэмболических эпизодов).

Исследование AUGUSTUS (n=4614) отличалось от исследований PIONEER AF-PC и RE-DUAL PCI уникальным дизайном с двухфакторной оценкой 2 независимых гипотез:

- 1) сравнение безопасности апиксабана vs АВК в сочетании с ДАТ или с монотерапией ингибитором P2Y12;
- 2) сравнение безопасности ДАТ и монотерапии ингибитором P2Y12 (ацетилсалициловая кислота vs плацебо) у пациентов с ФП и ОКС и/или ЧКВ [56].

Первичная конечная точка безопасности – частота развития больших и клинически значимых небольших кровотечений по ISTH. Благодаря использованию такого дизайна удалось получить ответ сразу на 2 вопроса:

1. Что лучше – ДАТ или ТАТ?
2. Имеет ли апиксабан преимущества перед АВК в составе ДАТ и ТАТ? Показали, что использование апиксабана (5 мг 2 раза в день) в сочетании с ингибиторами P2Y12 в монотерапии (ДАТ) или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (ТАТ) приводит к снижению риска развития всех кровотечений на 31% по сравнению с варфарином в сочетании с ингибиторами P2Y12 в монотерапии (ДАТ) или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (ТАТ) – 10,5 и 14,7% соответственно; ОР 0,69; 95% ДИ 0,58–0,81;  $p < 0,001$ . Также установили, что добавление ацетилсалициловой кислоты (81 мг 1 раз в день) к ингибитору P2Y12 сопровождается увеличением риска развития всех кровотечений (16,1 и 9,0% соответственно; ОР 1,89; 95% ДИ 1,59–2,24;  $p < 0,001$ ), независимо от вида использованного антикоагулянта – апиксабана или варфарина. Вторичная конечная точка эффективности в этом исследовании – суммарное количество смертей и госпитализаций. Показано, что лечение апиксабаном в составе ДАТ и ТАТ приводит к снижению частоты данного исхода по сравнению с использованием АВК в таких же режимах антитромботической терапии (23,5 и 27,4% соответственно; ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,93,  $p = 0,002$ ). Таким образом, исследование доказало, что у пациентов с ФП и ОКС и/или ЧКВ лечение апиксабаном в составе ДАТ ассоциируется с достоверным снижением частоты больших и клинически значимых небольших кровотечений, что свидетельствует о высоком профиле безопасности апиксабана в сравнении с АВК.

Результаты всех перечисленных исследований положены в основу рекомендаций ESC по лечению ОКСбпСТ (2020 г.) [52], где написано, что у пациентов с сочетанием ОКСбпСТ и МА после ЧКВ по поводу ОКСбпСТ следует придерживаться следующей тактики антитромботической терапии:

- Трехкомпонентная терапия (ОАК + ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) не должна превышать 7 дней (в стационаре).
- При высоком риске ишемических событий трехкомпонентная терапия продлевается еще на 1 мес с последующим переходом на двухкомпонентную терапию сроком до 1 года.
- При высоком риске кровотечений после ранней трехкомпонентной терапии (до 7 дней, в стационаре) больного переводят на двухкомпонентную терапию (ОАК + клопидогрел) в течение 6 мес с последующим переходом на монотерапию антикоагулянтом.

Факторы высокого риска ишемических событий хорошо известны и включают: сахарный диабет, анамнез ОКС, многосудистое поражение, мультифокальный атеросклероз, «раннюю» ИБС, почечную недостаточность, сложности со стентированием (ЧКВ нескольких артерий, стентирование хронической окклюзии и др.), анамнез тромбоза стента, технические проблемы при ЧКВ.

Для оценки риска кровотечений используют несколько шкал – CRUSADE, PRECISE DAPT, ОРАКУЛ. Среди них, по мнению докладчика, отечественная шкала ОРАКУЛ имеет наибольшие преимущества, поскольку, в отличие от двух других, учитывает не только пациентов с ОКС после ЧКВ, но и тех, кому ЧКВ не проводили, но кто тем не менее нуждается в проведении антитромботической терапии. Достоинством шкалы ОРАКУЛ является и то, что она разработана на основании данных, полученных в условиях реальной клинической практики.

Объединенный анализ двух российских исследований (РЕКОРД-3 и ОРАКУЛ II), проведенных с целью валидации шкал риска кровотечений у больных с ОКС, получавших антикоагулянты в дополнение к дезагрегантам, показал, что шкала ОРАКУЛ имеет преимущества в оценке риска кровотечений над шкалами CRUSADE, HAS-BLED и ORBIT [57].

В рекомендациях ESC по лечению ОКСбпСТ (2020 г.) [52] также говорится, что у пациентов с ОКСбпСТ и МА, которые имеют высокий риск кровотечений, рекомендуется снижать дозу дабигатрана до 110 мг 2 раза в день и ривароксабана до 15 мг 1 раз в день (т.е. применять менее эффективный способ профилактики тромбоэмболических осложнений). В отличие от этого дозу апиксабана у таких пациентов снижать не нужно.

Далее лектор остановился на проблеме безопасности интенсивной антикоагулянтной терапии. Согласно рекомендациям ESC (2020 г.) [52], тактика лечения кровотечений на фоне интенсивной антикоагулянтной терапии должна быть следующей:

- При развитии кровотечения на фоне ингибиторов фактора Ха (апиксабана, эдоксабана, ривароксабана) – терапия 1-й линии – концентрат протромбинового комплекса. Возможно применение специфического антидота (аднексанет-α).
- При развитии кровотечения на фоне дабигатрана – терапия 1-й линии – специфический антидот идаруцизумаб.

Источником кровотечений при использовании дабигатрана являются кровотечения из ЖКТ (преимущественно из верхних отделов); при использовании ривароксабана – кровотечения из ЖКТ (преимущественно из нижних отделов), гематурия, носовые кровотечения. По данным крупного исследования реальной клинической практики, апиксабан имеет преимущество по безопасности над варфарином в отношении развития кровотечений из ЖКТ (ОР 0,62, 95% ДИ 0,55–0,71,  $p < 0,001$ ) [58].

У пожилых пациентов апиксабан безопаснее других ПОАК по сравнению с варфарином [10, 13, 40]. При оценке риска геморрагических осложнений у пожилых пациентов шкала CRUSADE неэффективна, в то время как шкала ОРАКУЛ имеет большое диагностическое значение как в группе больных моложе 75 лет, так и в группе старше 75 лет (собственные данные, не опубликовано). При оценке суммарной клинической пользы от апиксабана и варфарина у пожилых пациентов показано, что при лечении варфарином риск и польза начинают соответствовать друг другу при возрасте пациента 87 лет, при лечении апиксабаном – значительно позже (92 года) [59].

#### Литература/References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37 (38): 2893–962.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) OUP accepted manuscript. *Eur Heart J* 2020. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (11): 1954–63.
- Clemens A, Strack A, Noack H et al. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding—could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Ann Med* 2014; 46 (8): 672–78.
- Eikelboom J. Bleeding in patients treated with anticoagulants should stimulate search for cancer. *ESC Congress 2018, Munich*.
- Desai J, Kolb JM, Weitz J et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants—defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013; 110 (2): 205–12.
- Lip GYH, Lane DA. Matching the NOAC to the Patient: Remember the Modifiable Bleeding Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 (21): 2282–4.
- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017; 38 (12): 860–8.
- Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Comparison to Phenprocoumon: Data from 61,000 Patients with Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost* 2018; 118 (3): 526–38.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123 (21): 2363–72.
- Vaughan Sarrazin MS, Jones M, Mazur A et al. Bleeding rates in Veterans Affairs patients with atrial fibrillation who switch from warfarin to dabigatran. *Am J Med* 2014; 127 (12): 1179–85.
- Abraham NS, Singh S, Alexander GC et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1857.
- Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 130 (2): 138–46.
- Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study. *Circ J* 2012; 76 (9): 2104–11.
- Nagata N, Yasunaga H, Matsui H et al. Therapeutic endoscopy-related GI bleeding and thromboembolic events in patients using warfarin or direct oral anticoagulants: results from a large nationwide database analysis. *Gut* 2017; 0: 1–8.
- Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145 (1): 105–12.e15.
- Qureshi W, Mittal C, Patsias I et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 113 (4): 662–8.
- Tapaskar N, Pang A, Werner DA et al. Anticoagulation Following Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding Is Associated with Reduced Thromboembolic Events and Improved Mortality: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2020. DOI: 10.1007/s10620-020-06248-9
- Garcia DA, Fisher DA, Mulder H et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with Apixaban or warfarin: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J* 2020; 221: 1–8.
- Lip GYH, Keshishian A, Li X et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2018; 49 (12): 2933–44.
- Чашкина М.И., Козловская Н. Л., Андреев Д.А. и др. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. *Кардиология*. 2020; 60 (2): 41–6. [Chashkina M.I., Kozlovskaya N. L., Andreev D.A. et al. Rasprostranennost' khronicheskoi bolezni pochek pozdnykh stadii u patsientov s neklapannoi fibrillatsiei predserdii, hospitalizirovannykh v kardiologicheskie otdeleniia. *Kardiologiya*. 2020; 60 (2): 41–6 (in Russian).]
- Olesen JB, Lip GY, Kamper AL et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New Engl J Med* 2012; 367 (7): 625–35.
- Yao X, Tangri N, Gersh BJ et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70 (21): 2621–32.
- Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48 (1): 1–22.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17; 361 (12): 1139–51.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32 (19): 2387–94.
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33 (22): 2821–30.
- Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J et al. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (11): 2567–72.
- Pastori D. Modifications of renal function in atrial fibrillation patients treated with different oral anticoagulants: a multicentre cohort study. *ESC Congress 2019*.
- Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014; 129 (11): 1196–203.
- Siontis KC, Zhang X, Eckard A et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2018; 138 (15): 1519–29.
- Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А., Шляхто Е.В. и др. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста. *Сердечная недостаточность*. 2006; 7 (2): 85–7. [Sitnikova M.Yu., Leliavina T.A., Shliakhto E.V. et al. Osobennosti kliniki, diagnostiki i prognoza khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti u hospitalizirovannykh patsientov starcheskogo vozrasta. *Serdetschnaia nedostatochnost'*. 2006; 7 (2): 85–7 (in Russian).]
- Liou YS, Yang FY, Chen HY et al. Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation: A population-based nested case control study. *PLoS One* 2018; 13 (8): e0197245.
- Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (9): 1636–44.
- Шальнова С.А., Капустина А.В., Деев А.Д. и др. Факторы, ассоциированные с основными причинами смерти в России. Данные многолетнего проспективного исследования 1977–2001 гг. *Рационал. Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019; 15 (1): 4–16. [Shalnova S.A., Kapustina A.V., Deev A.D. et al. Factors Associated with Cause-Specific Death in Russia. Data from Longitudinal Prospective Study 1977–2001 Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019; 15 (1): 4–16 (in Russian).]
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России. *Consilium Medicum*. 2003; (5): 5–7. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. et al. Epidemiology of stroke in Russia. *Consilium Medicum*. 2003; (5): 5–7 (in Russian).]
- Merli GJ, Tzani G. Warfarin: what are the clinical implications of an out-of-range-therapeutic international normalized ratio? *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27 (3): 293–9.
- Haas S. New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25 (1): 52–60.
- Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2014; 10 (4): 366–77. [Luk'yanov M.M., Boitsov S.A., Iakushin S.S. et al. Diagnostika, lechenie, sochetannaia serdечно-sosudistaia patologiya i soputstvuiushchie zabolvaniia u bol'nykh s diagnozom "fibrillatsiia predserdii" v usloviakh real'noi ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki (po dannym registra kardiiovaskuliarnykh zabolvanii Rekvaza). *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2014; 10 (4): 366–77 (in Russian).]
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–92.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 (5): 1093–100.
- Rietbrock S, Heeley E, Plumb J et al. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age>75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J* 2008; 156 (1): 57–64.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen PR et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (8): 1460–7.

44. Turagam MK, Velagapudi P, Flaker GC. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1431–44.
45. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56 (3): M146–56.
46. Shamlivan T, Talley KM, Ramakrishnan R et al. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev* 2013; 12 (2): 719–36.
47. Perera V, Bajorek BV, Matthews S et al. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing* 2009; 38 (2): 156–62.
48. Качковский М.А., Краснослободская О.В. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. *Вестн. РУДН. Сер.: Медицина*. 2010; 4: 229–33. [Kachkovskii M.A., Krasnoslobodskaia O.V. Priverzhennost' medikamentoznoi terapii bol'nykh s fibrillatsiei predsersdii. *Vestnik RUDN. Ser.: Meditsina*. 2010; 4: 229–33 (in Russian).]
49. Graham DJ, Baro E, Zhang R et al. Comparative stroke, bleeding, and mortality risks in older Medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2019; 132 (5): 596–604.
50. Deitelzweig S, Keshishian A, Li X et al. Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67 (8): 1662–71.
51. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J* 2017; 38 (12): 852–9.
52. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; ehaa575. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
53. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381 (9872): 1107–15.
54. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New Engl J Med* 2016; 375 (25): 2423–34.
55. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377 (16): 1513–24.
56. Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al. AUGUSTUS Investigators: Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509–24.
57. Минушкина Л.О., Эрлих А.Д., Бражник В.А., Затеищиков Д.А. Внешняя валидация шкалы риска кровотечений ОРАКУЛ с помощью базы данных регистра РЕКОРД-3. *Кардиология*. 2019; 59 (12): 5–10. [Minushkina L.O., Erlikh A.D., Brazhnik V.A., Zateishchikov D.A. Vneshniaia validatsiia shkaly riska krovotochenii ORAKUL s pomoshch'iu bazy dannykh registra REKORD-3. *Kardiologiya*. 2019; 59 (12): 5–10 (in Russian).]
58. Li X et al. *Thromb Haemost*. 2017 Mar 16. DOI: 10.1160/TH17-01-0068
59. Shah SJ, Singer DE, Fang MC et al. Net Clinical Benefit of Oral Anticoagulation Among Older Adults With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019; 12 (11). DOI: 10.1161/circoutcomes.119.006212

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Хроническая сердечная недостаточность 2020: новые возможности терапии

Для цитирования: Хроническая сердечная недостаточность 2020: новые возможности терапии. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 110–112. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200582

Symposium

## Chronic heart failure 2020: new treatment options

For citation: Chronic heart failure 2020: new treatment options. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 110–112. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200582

В рамках Российского национального конгресса кардиологов, проходившего в Казани с 29 сентября по 1 октября 2020 г., состоялся сателлитный симпозиум «Хроническая сердечная недостаточность 2020: новые возможности терапии. Откровенный разговор», организованный при поддержке компании «АстраЗенека».

После краткого вступительного слова члена-корреспондента Академии наук Республики Татарстан, доктора медицинских наук, профессора ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» А.С. Галявича с докладом «Взгляд специалиста на проблему ХСН: реалии и перспективы» выступил доктор медицинских наук, профессор Ю.М. Лопатин (Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»). По его мнению, взгляд на проблему хронической сердечной недостаточности (ХСН) формируется информированностью о ней всех заинтересованных лиц ее участников – пациентов, врачей и организаторов здравоохранения, наличием адекватных клинико-диагностических алгоритмов и применением современной терапевтической тактики, включающей наиболее эффективные программы ведения пациентов и направленные на устранение симптомов, улучшение качества жизни (КЖ), сокращение сроков пребывания в стационаре, снижение числа госпитализаций, улучшение прогноза, сокращение расходов бюджета здравоохранения. Факт того, что госпитализация, а тем более повторная, повышает риск смерти пациента, стал дополнительным стимулом к поиску новых подходов в терапии больных с ХСН, направленных на снижение смертности и количества госпитализаций. Что касается проблем эффективности медицинской помощи, то крайне важным профессор Ю.М. Лопатин считает компоненты бесшовной помощи, включающие программу реабилитации и психосоциальной поддержки, ведение пациента в условиях стационара мультидисциплинарной командой специалистов; обучение пациента и его родственников, а также обязательную оценку качества оказания медицинской помощи. Реализации этих задач в немалой степени должны способствовать новые клинические рекомендации по ХСН, подготовленные Российским кардиологическим обществом в 2020 г. и адресованные специалистам практического здравоохранения. В новых рекомендациях четко обозначены как базовые классы лекарственных средств, доказавших снижение смертности и заболеваемости при ХСН, так и лекарственные средства, применяющиеся только в определенных клинических ситуациях. Но даже на фоне приема базовых средств для лечения сердечно-сосудистых (СС) заболеваний и сердечной недостаточности (СН) сохраняется риск неблагоприятного исхода. По мнению профессора Ю.М. Лопатина, нужны «новые препараты для работы с пациентами с ХСН, способные обеспечить дополнительный вклад в снижение риска сердечно-сосудистых событий», и большие ожидания связаны в том числе и с включенными в базовый

перечень средств для лечения СН ингибиторами натрий-люкостного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2).

Изменению взглядов на терапию СН и новым возможностям помощи пациентам с ХСН посвящено выступление доктора медицинских наук, профессора С.В. Недогоды (ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет») «ХСН: меняем парадигму лечения. Результаты исследования DAPA-HF и их клиническое значение». По его мнению, начиная примерно с 2014 г. началось активное движение в сторону исследования новых классов лекарственных средств, действие которых потенциально могло повлиять на улучшение прогноза и изменение КЖ пациентов с ХСН. В их числе и иНГЛТ-2. То, что препараты, предназначенные для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД 2), в составе комбинированной терапии СН могут оказывать влияние на снижение СС-риска и изменение исходов болезни, а их применение не нуждается в титровании дозы, чрезвычайно важно именно сейчас, когда в условиях пандемии и перепрофилирования стационаров, сокращения возможностей госпитализаций пациентов с СН основная активность по ведению пациентов сосредоточена на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. И поэтому любая технология лечения, которая в это сложное время не будет приводить к увеличению нагрузки на стационар и к тому же способствовать снижению риска смерти больного, может только приветствоваться и активно внедряться. Появление иНГЛТ-2 дапаглифлозина – препарата «одношагового» назначения, дозирование которого не нуждается в титровании, максимально упрощает лечение пациентов с СН в амбулаторных условиях, считает профессор С.В. Недогода. Уже в исследовании DECLARE TIMI 58 его применение статистически значимо снижало частоту госпитализаций по причине СН или СС-смерти в общей популяции пациентов с СД 2 и в подгруппе пациентов со сниженной фракцией выброса (СНнФВ). Переходя к обсуждению результатов исследования DAPA-HF – первого международного многоцентрового двойного слепого исследования в параллельных группах пациентов с СНнФВ (фракция выброса – ФВ левого желудочка  $\leq 40\%$ ) с СД 2 и без него, – С.В. Недогода отметил и его дизайн, и большую репрезентативную выборку. В качестве первичной конечной точки рассматривали время до первого наступления любого из компонентов комбинированной конечной точки (СС-смерть/обращение за неотложной помощью по поводу СН). К стандартной базовой терапии пациентов добавлялся дапаглифлозин в дозе 10 мг или плацебо. Полученные результаты, по выражению докладчика, – просто «оше-



потенциального риска повторных госпитализаций и, безусловно, улучшения прогноза пациента, уменьшения риска СС-смерти.

Профессором И.В. Жировым представлена схема поэтапного подхода к применению дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ, включающая: правильный подбор пациентов: II–IV ФК (NYHA) – вне зависимости от наличия у них предыдущих госпитализаций; выбор дозы (начальная доза одновременно является и целевой); определение стабильности показателей гемодинамики и клинического статуса пациента до начала лечения, при наличии СД – консультирование эндокринолога. Назначение дапаглифлозина должно сопровождаться консультированием (выявление признаков гиповолемии и ортостатической гипотонии; соблюдение гигиены половых органов) и коррекцией сопутствующей фармакотерапии, а долгосрочное лечение –

включать мультидисциплинарный подход, наблюдение и мониторинг (приверженность терапии, контроль уровня артериального давления и функции почек, появление жалоб и симптомов гиповолемии; обследование пациентов с СД 2, обратившихся с жалобами, характерными для диабетического кетоацидоза; оценка проявлений инфекций урогенитального тракта).

Завершая симпозиум и подводя его итоги, профессор А.С. Галявич отметил, что «откровенный разговор» коллег, безусловно, состоялся, и без всякого сомнения, кардиологи получили уникальный препарат с многофакторным и многовекторным влиянием на патофизиологические механизмы ХСН, очень нужный для успешного проведения эффективной рациональной терапии пациентов с ХСН, снижения смертности, частоты повторных госпитализаций и улучшения КЖ.

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# Кардиология-2020. Пациент с хронической сердечной недостаточностью: новая траектория жизни

## Аннотация

Проблема помощи пациентам, страдающим хронической сердечной недостаточностью, объединила ведущих специалистов-кардиологов для участия в спутниковом симпозиуме «Пациент с хронической сердечной недостаточностью: новая траектория жизни», состоявшемся в рамках Российского национального конгресса кардиологов при поддержке компании «АстраЗенека».

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, дапаглифлозин

**Для цитирования:** Кардиология-2020. Пациент с хронической сердечной недостаточностью: новая траектория жизни. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 113–114. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200581

## Symposium

## Cardiology 2020. The patient with chronic heart failure: a new trajectory of life

### Abstract

The issue of helping patients suffering from chronic heart failure brought together leading cardiologists to participate in the satellite symposium "A patient with chronic heart failure: a new trajectory of life", held as a part of Russian National Congress of Cardiology with the support of AstraZeneca.

**Key words:** chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, dapagliflozin

**For citation:** Cardiology 2020. The patient with chronic heart failure: a new trajectory of life. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 113–114. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200641

Широкая распространенность, тенденция к росту, высокая частота неблагоприятных исходов, существенная нагрузка на здравоохранение и экономику стимулируют поиск новых подходов для улучшения ситуации и оказания эффективной медицинской помощи пациентам, страдающим сердечной недостаточностью (СН).

Последовательному разбору проблем рутинной клинической практики, рациональной тактике и открывающимся перспективам лечения пациентов с СН посвящен доклад члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Ж.Д. Кобалава (ФГАОУ ВО РУДН, ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова», Москва) «Нерешенные проблемы хронической сердечной недостаточности в XXI веке».

Если говорить о предупреждении развития СН не только как финальной стадии заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и как раннего, нередко первого осложнения у пациентов с сахарным диабетом (СД), то серьезный прорыв в решении этой задачи связан с данными исследования DECLARE-TIMI 58 и касается дапаглифлозина – представителя нового класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Установлено, что его применение способствует уменьшению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности госпитализаций по поводу СН в гетерогенных подгруппах пациентов с СД 2-го типа (СД 2) независимо от наличия у них атеросклеротических заболеваний или СН, а также снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (в сравнении с плацебо) у пациентов с СД 2.

У пациентов с СН отмечается крайне высокая частота коморбидных состояний, причем при сочетании с СД общая летальность увеличивается на 60–80%. В связи с этим крайне важным должно быть проспективное выявление СД – независимого фактора риска развития СН. Высокий остаточный риск развития сердечно-сосудистых событий сохраняется и на фоне базовой терапии, поэтому многообразие составляющих комплекса патофизиологических механизмов СН диктует врачу особый подход к терапевтическому процессу, построению адекватной и эффективной схемы фармакотерапии с учетом обновления фундаментальных знаний о патогенезе болезни, ее фенотипе. Особую актуальность приобретают возможность иНГЛТ-2, обладающих многовекторным и многофакторным влиянием на каскад патофизиологических механизмов СН и реализующих свои эффекты в кардиоренальной оси.

Особенность фармакотерапии хронической СН (ХСН) – необходимость титрования доз почти всех базовых препаратов и контроль за состоянием пациента с целью коррекции режима дозирования. Но лишь 1% больных принимают одновременно целевые дозы рекомендованных лекарственных препаратов, поэтому перспектива получения лекарственного средства, «стартовая» доза которого в последующем становится и «целевой», чрезвычайно важна. Диагноз СН означает ускоренную траекторию ухудшения функции почек пациента, к тому же блокада ренин-ангиотензиновой системы не способствует значимому улучшению функции почек. Это значит, что наличие нефропротективного действия – наиважнейшая точка поиска новых лекарственных средств.

Стационарное лечение пациентов с СН составляет 2% затрат всего бюджета здравоохранения, поэтому обнадеживающие данные об улучшении исходов терапии препаратами из группы иНГЛТ-2 позволяют надеяться не только на улучшение сердечно-сосудистых исходов, но и на возможность персонализации лечения пациентов с СН и СД 2. Что же касается организации помощи, то наиболее перспективными могут быть многопрофильные программы для оказания так называемой бесшовной помощи – комплекса мер по плавному и безопасному переводу пациента с ХСН из стационара домой и его сопровождение на амбулаторном этапе. Реализация этапности этих мероприятий может способствовать снижению смертности, частоты госпитализаций и повышению качества жизни, причем его показатели, с точки зрения пациента, могут быть важнее продолжительности.

Детальный анализ изменяющихся концепций патогенеза и взглядов на лечение СН как сложного многофакторного процесса прозвучал в докладе доктора медицинских наук, профессора В.Ю. Мареева (Медицинский научно-образовательный центр «Университетская клиника», ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва) «Эволюция взглядов на лечение сердечной недостаточности». Применяемые в различных комбинациях ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов признаны «базовыми» для лечения ХСН уже на протяжении нескольких десятилетий. Тем не менее у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ), несмотря на наличие доказательно эффективных методов терапии, сохраняется высокий остаточный риск неблагоприятных исходов. Появление новых

классов лекарственных средств, способных оказывать влияние на исходы, риск осложнений и тяжесть течения СН, послужило поводом для детального изучения потенциала иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2. Благоприятное влияние дапаглифлозина (препарат Форсига) на сердечно-сосудистую систему и почки объясняется глюкозурией и натрийурезом. Как лекарственное средство, обладающее нефропротективными свойствами, дапаглифлозин, безусловно, интересен клиницистам. Его применение способствует снижению риска почечной недостаточности, смерти от ССЗ или обострения ХСН, общей смертности у пациентов с хроническим заболеванием почек с СД 2 или без него. По мнению профессора В.Ю. Мареева, «впервые антидиабетический препарат занимает одно из основных мест в лечении ССЗ».

В докладе «Результаты исследования DAPA-HF» известного польского кардиолога профессора П. Пониковского (Центр терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, Университетский госпиталь Медицинского университета, Вроцлав, Польша) представлены результаты исследования DAPA-HF (применение дапаглифлозина с целью предотвращения неблагоприятных клинических исходов при СН). Предпосылками к его проведению стали положения о том, что иНГЛТ-2 способны предотвращать развитие СН у пациентов с СД 2 и что их преимущества могут быть глюкозозависимыми. Это первое плацебо-контролируемое международное рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах пациентов с ХСНнФВ вне зависимости от наличия или отсутствия у них СД 2, что признано важнейшей характеристикой этого проекта. Ценность полученных результатов обусловлена достаточной репрезентативностью исследованной популяции по отношению к пациентам из многих регионов мира, в том числе Российской Федерации. Всем пациентам в дополнение к уже рекомендованной терапии назначался дапаглифлозин в дозе 10 мг (1 таблетка в сутки) или плацебо. Особенностью исследования в том, что дапаглифлозин назначался не с целью коррекции состояния пациентов с СД, а для лечения ХСНнФВ. В качестве первичной конечной точки рассматривалась комбинация сердечно-сосудистой смерти и ухудшения течения СН, а ключевыми вторичными точками были изменение общего балла по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией через 8 мес от исходного и комбинация событий, свидетельствующих об ухудшении функции почек. К концу исследования первичной конечной точки достигли 16,3% участников из группы дапаглифлозина и 21,2% из группы плацебо ( $p < 0,001$ ). Снижение риска наступления первичной конечной точки достигалось за счет обоих показателей – в группе дапаглифлозина на 30% снизилась вероятность усугубления ХСНнФВ и на 18% – сердечно-сосудистой смерти.

Наблюдаемые эффекты были существенными и клинически значимыми. Крайне важно отметить, что снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации/неотложной помощи по поводу СН примерно на 50% произошло уже через 28 дней! То есть «чем раньше будет начата терапия, тем быстрее можно увидеть ее результат», – убежден профессор П. Пониковский.

Положительный эффект дапаглифлозина не зависел от исходной терапии СН, фракции выброса (ФВ), возраста пациентов и исходных баллов по Канзасскому опроснику. Результаты DAPA-HF показали сопоставимость эффективности по первичной конечной точке среди пациентов с диагностированным на момент начала исследования СД и у пациентов без СД. Применение дапаглифлозина безопасно в сравнении с плацебо и не способствовало развитию серьезных нежелательных реакций. Отмечалось и его безусловно положительное влияние на функциональные ограничения и качество жизни пациентов. Таким образом, дапаглифлозин может быть включен в стандартную терапию ХСНнФВ с целью уменьшения выраженности симптомов, улучшения прогноза выживаемости и снижения числа потенциальных госпитализаций по поводу СН.

Практические вопросы применения и клинической эффективности дапаглифлозина проиллюстрированы доктором медицинских наук, профессором Ф.Т. Агеевым (ФГБУ «НМИЦ кардиологии», Москва) в представленном им клиническом наблюдении «Правильный препарат правильному пациенту в правильное время», показавшем все сложности, проблемы и достижения многоэтапного терапевтического процесса.

Важной для клиницистов была и информация о том, что убедительные результаты исследования DAPA-HF послужили основанием для регистрации в июле 2020 г. нового показания для применения дапаглифлозина (препарат Форсига) на территории РФ. Теперь инструкция по его применению включает и СН II–IV функциональных классов со сниженной ФВ у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН. Условие для назначения препарата пациентам с ХСНнФВ вне зависимости от наличия СД 2 – уровень клубочковой фильтрации выше 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Регистрационные исследования показали, что использование препарата удобно пациентам, рекомендуемая доза – 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки, необходимость в титровании дозы отсутствует.

Таким образом, включение дапаглифлозина в комбинированные схемы терапии пациентов с ХСН и СД 2 дает уникальный шанс и кардиологам, и эндокринологам оказать пациентам действительно эффективную помощь, снизить общую смертность, частоту развития осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020

# CONSILIUM MEDICUM

[OmniDoctor.ru](http://OmniDoctor.ru)

КАЧЕСТВЕННЫЙ КОНТЕНТ  
в свободном доступе  
для специалистов во всех  
областях клинической медицины

17

периодических изданий  
для врачей и фармацевтов

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ



**АВТОРЫ - ЛУЧШИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ:**  
2600+ ведущих экспертов в различных областях медицины  
151 академик и член-корреспондент РАН  
2234 доктора медицинских наук

По состоянию на март 2020 г.

НЕВРОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

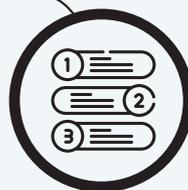
## УЧАСТКОВЫЙ ПЕДИАТР

СПРАВОЧНИК ПРОВИЗОРА

ГИНЕКОЛОГИЯ  
ПЕРВОСТОЛЬНИК

## СИСТЕМНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

**ТИПЫ ПУБЛИКАЦИЙ:**  
систематические обзоры и метаанализы  
оригинальные статьи и клинические случаи  
обзоры конгрессов, симпозиумов и конференций  
международные и национальные рекомендации  
схемы, алгоритмы, инфографика



УЧАСТКОВЫЙ ТЕРАПЕВТ

ПЕДИАТРИЯ  
СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА

## ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ



**УДОБНЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ:**  
печатные издания, электронная библиотека,  
видео- и аудиоконтент, вебинары, соцсети

CONSILIUM MEDICUM



# Гевискон®



Гевискон® – единственный альгинат\* на российском рынке в группе средств для лечения рефлюкс-эзофагита.<sup>1</sup> По результатам исследований альгинаты более эффективны для лечения симптомов ГЭРБ, чем антациды.<sup>2</sup>



Гевискон® Двойное Действие в течение 3-х минут образует в желудке защитный барьер, препятствуя возникновению гастроэзофагеального рефлюкса на период до 4-х часов.<sup>3</sup>

\* Среди препаратов группы А02А «Антациды, противоязвенные препараты и препараты, уменьшающие газообразование в кишечнике. По данным ООО «АЙКЪЮВИА Солюшнс», декабрь 2019 года

<sup>1</sup> По данным с официального сайта ГРЛС grls.rosminzdrav.ru (дата посещения 24.04.2020).

<sup>2</sup> Д. А. Лейман, Б. П. Рифф, С. Морган, Д. К. Меч, Г. В. Фальк, Б. Френч, К. А. Умшайд, Д. Д. Льюис, Альгинатная терапия - эффективное лечение симптомов ГЭРБ: систематический обзор и метаанализ, Болезни пищевода, том 30, Выпуск 5, май 2017 г., страницы 1-9.

<sup>3</sup> Инструкция по медицинскому применению Гевискон® Двойное Действие, суспензия для приема внутрь (мятная) от 16.09.2019.

**Гевискон® Двойное Действие;** суспензия для приема внутрь, таблетки жевательные. **Показания к применению:** Симптоматическое лечение заболеваний, связанных с нарушением пищеварения, повышенной кислотностью желудочного сока и гастроэзофагеальным рефлюксом (изжога, кислая отрыжка), ощущение тяжести в желудке после приема пищи, в том числе в период беременности. **Способ применения и дозы:** Суспензия: Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 10 – 20 мл после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 80 мл. Таблетки: по 2–4 таблетки после приема пищи и перед сном (до 4-х раз в день). Максимальная суточная доза составляет 16 таблеток. Для пациентов пожилого возраста изменения дозы не требуется. Не следует применять препарат в течение длительного времени, если по истечении 7 дней приема препарата симптомы сохраняются, необходимо обратиться к врачу для пересмотра терапии. **Основные противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести; детский возраст до 12 лет.

**Меры предосторожности:** В 20 мл суспензии содержание натрия составляет 255,76 мг. Учитывать при необходимости соблюдения диеты с ограниченным содержанием соли, например, при застойной сердечной недостаточности и почечной недостаточности легкой степени тяжести. В 20 мл суспензии содержится 260 мг кальция. Следует соблюдать осторожность у пациентов с гиперкальциемией, нефрокальцинозом и мочекаменной болезнью с образованием кальций-оксалатных камней. Препарат содержит в составе антациды, которые могут маскировать симптомы серьезных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Возможно снижение эффективности препарата у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока. Побочное действие: анафилактические реакции, крапивница, респираторные эффекты (бронхоспазм). Прием больших количеств карбоната кальция может вызвать алкалоз, гиперкальциемию, состояние кислотного рикошета, молочнокислотной синдром, запор. Эти состояния обычно возникают при передозировке. Подробную информацию смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. РУ: ЛП-001587; ЛП-001624. ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр» Россия, 115114, Москва, Шлюзовая наб., 4. **Дата выхода рекламы:** декабрь 2020.

## ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Предоставляя данную информацию, ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр" не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам

Реклама