

CONSILIUM MEDICUM

Том 23, №12, 2021

VOL. 23, No. 12, 2021

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ SELECTED ISSUES OF CLINICAL MEDICINE

Интервью с Евгением Львовичем Насоновым

Подходы к изучению влияния кишечной микробиоты на развитие метаболических нарушений

Клиническая эквивалентность генериков и оригинальных препаратов, применяемых в кардиологии

Нарушение функции печени как фактор риска развития нежелательных реакций

Атопические поражения кожи беременных

Возможности коррекции диффузной алопеции, ассоциированной с COVID-19

Комбинированные пептидные препараты в коррекции infertility у мужчин

Фитониринг в клинической практике

Рак языка у больного туберкулезом легких

Ведущие эксперты обсудили возможности использования антиагрегантов

COVID-19: долгосрочные последствия для здоровья

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

Редакционная коллегия, Consilium Medicum, 2021, том 23, №12

Насонов Евгений Львович,

академик РАН, д.м.н., профессор,

Научно-исследовательский институт

ревматологии 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-стоматологический

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: 36 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: consiliummedicum.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. 2021 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: consiliummedicum.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocotr.ru

Юлия Агафонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Лазарева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocotr.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 23, NO. 12, 2021

consilium.orscience.ru

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

Editorial Board, Consilium Medicum, 2021, Volume 23, 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 №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 36 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

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

consiliummedicum.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. 2021.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

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

Website: consiliummedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Yuliya Agafonova

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

Natalia Lazareva

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

Literary editors-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Mariia Manziuk

Design and layout:

Sergey Sirotnin

Printing House:

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



**CONSILIUM
MEDICUM**

OmniDoctor.ru

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)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

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)
Свиштушкин 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)
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 И ДИЕТОЛОГИЯ

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)
Минушкин 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)
Погожева А.В. профессор, д.м.н. (Москва)
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)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

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)

НЕВРОЛОГИЯ

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)
Демин 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)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Моисеев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)

Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

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)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Забиров 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)
Дедев 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. Ilina, 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)
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

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
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)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Aida G. Gadzhigorieva, 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. Tsy-pin, 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)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valentin E. Sinitsyn, 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. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)
Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)

Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr A. Vigel, 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)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Konstantin I. Zabirov, 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

ИНТЕРВЬЮ	
Интервью с Евгением Львовичем Насоновым	903
ОБЗОР	
Подходы к изучению влияния кишечной микробиоты на развитие метаболических нарушений	
Е.А. Шестакова, Е.В. Покровская, М.Д. Самсонова	905
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
Хирургическая тактика при острых абдоминальных осложнениях первичного гиперпаратиреоза	
В.П. Морозов, М.Е. Борискова, М.А. Быков, Е.С. Дид-Зурабова, Д.В. Куликов, Э.А. Рамазанова, Б.Р. Кельбетова	910
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	
Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы до и после хирургического лечения у больных первичным гиперпаратиреозом	
Л.Г. Яневская, К.А. Погосян, А.Н. Семенова, Р.А. Черников, Д.М. Бузанаков, О.Д. Беляева, Е.Н. Гринева, Т.Л. Каронова	914
ОБЗОР	
Клиническая эквивалентность генериков и оригинальных препаратов, применяемых в кардиологии: что нам известно?	
М.В. Леонова	920
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	
Контраст-индуцированное острое повреждение почек при проведении компьютерной томографии с внутривенным введением контрастного препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	
А.А. Васин, О.Ю. Миронова, В.В. Фомин	928
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	
Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической болезнью почек в Российской Федерации	
С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина, В.О. Смирнова, Е.А. Попова	932
ОБЗОР	
Нарушение функции печени как фактор риска развития нежелательных реакций	
О.Д. Остроумова, А.П. Переверзев	939
ОБЗОР	
Использование интраназальных кортикостероидов у пациентов с аллергическим ринитом	
С.В. Старостина, А.В. Толданов	950
ОБЗОР	
Новая классификация холестеатомы EAONO/JOS и хирургических вмешательств на среднем ухе SAMEO-ATO: актуальность и клиническая значимость	
Е.В. Пчеленок, О.Ю. Тарасова, С.Я. Косяков	956
ОБЗОР	
Атопические поражения кожи беременных: как помочь пациенткам	
З.А. Невозинская, Е.В. Дворянкова, О.Ю. Ткаченко, И.М. Корсунская	961
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	
Возможности коррекции диффузной алопеции, ассоциированной с перенесенной коронавирусной инфекцией (COVID-19)	
Н.В. Шперлинг, М.И. Шперлинг, И.И. Гнатюк	965
ОБЗОР	
Возможности комбинированных пептидных препаратов в коррекции инфертильности у мужчин (обзор литературы)	
Я.В. Прокопьев, А.Р. Абдрахманов	970
ОБЗОР	
Фитониринг в клинической практике	
А.Ю. Цуканов, Е.В. Матвеев	977
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
Рак языка у больного туберкулезом легких	
Е.В. Кульчавеня, Е.П. Мышкова, Е.И. Дементьева, А.А. Баранчукова	982
ОБЗОР	
Организация оказания медицинской помощи по профилю «онкология» пациентам за пределами территорий их страхования в условиях изменения нормативной регламентации	
Н.А. Огнерубов, Р.В. Зелепукин	986
ОБЗОР	
COVID-19: долгосрочные последствия для здоровья	
К.Р. Бадалян, Э.Ю. Соловьева	993

Contents

Interview with Evgenii L. Nasonov	INTERVIEW	903
Different approaches to change gut microbiota and its influence on metabolic disorders Ekaterina A. Shestakova, Elena V. Pokrovskaya, Margarita D. Samsonova	REVIEW	905
Surgical tactics for acute abdominal complications of primary hyperparathyroidism Victor P. Morozov, Marina E. Boriskova, Mikhail A. Bykov, Elena S. Did-Zurabova, Dmitrii V. Kulikov, Elmira A. Ramazanova, Bibigul R. Kelbetova	CASE REPORT	910
The activity of the renin-angiotensin-aldosterone system before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism Liubov G. Yanevskaya, Karina A. Pogolian, Alisa N. Semenova, Roman A. Chernikov, Dmitrii M. Buzanakov, Olga D. Belyaeva, Elena N. Grineva, Tatiana L. Karonova	ORIGINAL ARTICLE	914
Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiology: what do we know? Marina V. Leonova	REVIEW	920
Contrast-induced acute kidney injury after computed tomography with contrast media in patients with cardiovascular diseases Andrey A. Vasin, Olga Iu. Mironova, Victor V. Fomin	ORIGINAL ARTICLE	928
Clinical and economic analysis of using dapagliflozin in patients with chronic kidney disease in the Russian Federation Sergey V. Nedogoda, Alla S. Salasyuk, Irina N. Barykina, Viktoria O. Smirnova, Ekaterina A. Popova	ORIGINAL ARTICLE	932
Hepatic impairment as a risk factor of adverse drug reactions Olga D. Ostroumova, Anton P. Pereverzev	REVIEW	939
Intranasal corticosteroid use in patients with allergic rhinitis Svetlana V. Starostina, Alexey V. Toldanov	REVIEW	950
New classification of EAONO/JOS cholesteatoma and SAMEO-ATO middle ear surgery: relevance and clinical significance Ekaterina V. Pchelenok, Olga Yu. Tarasova, Sergey Ya. Kosyakov	REVIEW	956
Atopic skin lesions in pregnant women: how to help patients Zofia A. Niewozinska, Evgeniya V. Dvoriankova, Olga Iu. Tkachenko, Irina M. Korsunskaya	REVIEW	961
Possibilities for correcting diffuse alopecia associated with prior coronavirus infection (COVID-19) Natalia V. Shperling, Maksim I. Shperling, Irina I. Gnatiuk	ORIGINAL ARTICLE	965
Capabilities of combined peptide drugs in the correction of male infertility (literature review) Iaroslav V. Prokopen, Azat R. Abdrakhmanov	REVIEW	970
Phytoneering in clinical practice Anton Iu. Tsukanov, Evgenii V. Matveev	REVIEW	977
Tongue cancer in a patient with pulmonary tuberculosis Ekaterina V. Kulchavenya, Elena P. Myshkova, Ekaterina I. Dementieva, Anzhelika A. Baranchukova	CASE REPORT	982
Organization of medical care in the oncology profile to patients outside the territory of their insurance in the context of changes in the regulatory rulemaking Nikolai A. Ognerubov, Roman V. Zelepukin	REVIEW	986
COVID-19: long-term health impacts Karine R. Badalyan, Ella Iu. Solovyeva	REVIEW	993

Интервью с Евгением Львовичем Насоновым

Интервью с академиком РАН, президентом Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», главным внештатным специалистом-ревматологом Минздрава России, научным руководителем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», главным редактором журнала «Научно-практическая ревматология», редактором номера «Вопросы ревматологии» журнала «Терапевтический архив».

Для цитирования: Интервью с Евгением Львовичем Насоновым. Consilium Medicum. 2021;23(12):903–904. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201312

INTERVIEW

Interview with Evgenii L. Nasonov

Interview with Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the All-Russian Public Organization "Association of Rheumatologists of Russia", Chief Freelance Specialist-Rheumatologist of the Ministry of Health the Russian Federation, scientific director of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Nasonova Research Institute of Rheumatology", Editor-in-Chief of the "Scientific and Practical Rheumatology" journal, editor of the "Issues of Rheumatology" issue of the "Terapevticheskii Arkhiv" journal.

For citation: Interview with Evgenii L. Nasonov. Consilium Medicum. 2021;23(12):903–904. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201312

– Евгений Львович, здравствуйте! Расскажите, пожалуйста, чем Вам запомнился 2021 год?

– Дорогие коллеги, 2021 год ознаменован очень большим событием, я думаю, не только для ревматологии, но и для всей медицины: это VIII Съезд ревматологов России. Конечно, 2021 год отличается от предыдущих лет: если в 2017 году, во время предыдущего съезда, мы обсуждали вопросы, связанные только с ревматологией, то в 2021 году стало очевидно, что мы не можем ограничиться только нашими проблемами.

Пандемия COVID-19 не оставила в стороне ни одного медика, и в свете этих событий ревматологи заняли особое место: около года назад оказалось, что проблема COVID-19 – это проблема не столько вирусной инфекции, сколько воспаления. И так как суть ревматологии – это изучение воспалительных заболеваний, то вполне очевидно, что опыт ревматологов оказался чрезвычайно востребованным. При этом замечу, что опыт наших врачей-ревматологов накапливался более 70 лет.

Хочу отметить интересное совпадение дат: в 1950 году была присуждена Нобелевская премия за открытие глюкокортикоидов («за открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов» – прим. ред.), а ровно через 70 лет мы стали широко применять эту группы препаратов для лечения COVID-19. И действительно, глюкокортикоидная терапия является практически единственной эффективной терапией, которая спасает жизни пациентов, болеющих COVID-19.

– Какими еще препаратами ревматологи «поделились» с другими врачами для борьбы с COVID-19?

– Оказалось, что и другие, кроме глюкокортикоидов, противовоспалительные препараты, которые в течение



последних 20 лет специально разрабатывались для лечения ревматических заболеваний, тоже стали чрезвычайно востребованными при лечении тяжелых пациентов с COVID-19. Например, оказались востребованными хорошо известные ревматологам препараты, блокирующие активность провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, 1 и др. Вот этот обмен знаниями между ревматологами и пульмонологами, инфекционистами и другими специалистами позволил разработать более или менее стройные рекомендации по лечению новой коронавирусной инфекции. Конечно, к сожалению, они не исчерпывают всю сложность этой проблемы, но все-таки уже нет такого ощущения отчаяния, которое посещало всех медиков, участвующих в лечении пациентов с COVID-19.

– Евгений Львович, расскажите, пожалуйста, как прошел VIII Съезд ревматологов России?

– В съезде приняли участие главные внештатные специалисты разных медицинских специальностей: и пульмонологи, и рентгенологи, и геронтологи, и терапевты, и другие врачи. Как раз это подчеркивает, что ревматология – истинная терапевтическая специальность. Вообще ревматология изначально возникла как компонент терапии. Но все-таки в последние годы появилась особая необходимость обсуждения общих проблем ревматологами и представителями других специальностей. Как раз под этим флагом и прошел наш съезд. Надеюсь, мы смогли установить более крепкие связи между разными медицинскими специальностями.

– А почему вообще возникла необходимость налаживания таких связей?

– Это обусловлено тем, что медицина становится более сложной наукой, и мы понимаем, что объем знаний, который мы накапливаем в ревматологии, гигантский. Но точно в таком же быстром темпе развиваются и другие специальности. Поэтому обмен опытом в XXI веке имеет даже большее значение, чем в предыдущие годы.

Кроме того, сейчас появляются новые лекарства, причем с уникальными механизмами действия, а также их биоаналоги, или биосимиляры. Стоит заметить, что биоаналоги существенно снижают стоимость терапии и увеличивают ее доступность для наших пациентов. Поэтому производство биосимиляров так же важно, как и разработка новых препаратов.

– Скажите, а как изменилась ревматология за последние четыре года?

– В ревматологии становится все меньше первостепенных и



Валентина Александровна Насонова

второстепенных проблем. Все проблемы становятся первостепенными! Это нашло свое отражение в том, что сейчас разрабатываются новые методы диагностики и лечения не только широко распространенных заболеваний, таких как ревматоидный артрит или спондилоартрит, но и системных заболеваний соединительной ткани, классических аутоиммунных заболеваний, например системной красной волчанки. Я акцентирую на этом внимание, так как еще четыре года назад, во время предыдущего съезда, мы обсуждали фармакотерапию данных заболеваний в рамках инновационных решений в меньшей степени, чем в этом году.

– Евгений Львович, расскажите, пожалуйста, о наиболее запоминающемся событии в Вашей профессиональной сфере.

– Одно из наиболее ярких событий – это сотрудничество с журналом «Терапевтический архив». Дело в том, что у меня классическая врачебная семья, и для моей мамы, Валентины Александровны Насоновой, этот журнал был не менее важным, чем ее работа в Институте ревматологии. Пришла она в «Терапевтический архив» в 1952–1953 годах и много лет была членом редколлегии, а также заместителем Евгения Ивановича Чазова.

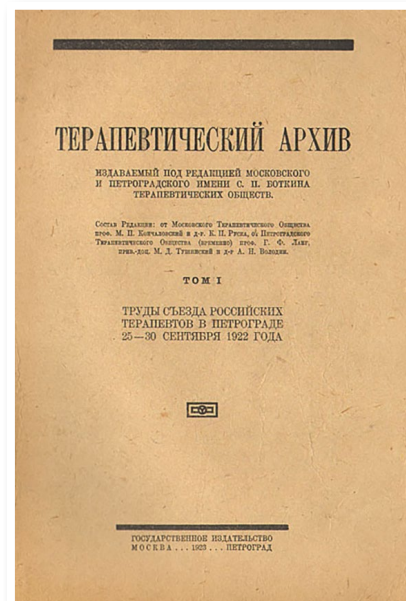
После окончания института я был редактором журнала «Терапевтический архив», а после защиты кандидатской писал рецензии на статьи для этого журнала. Я хорошо помню свою первую рецензию – она была больше самой статьи. Вернувшись с редколлегии, Валентина Александровна рассказала, что сильно смеялась, когда там зачитывали эту мою рецензию.

– Вы ведь тоже помогли Евгению Ивановичу Чазову в работе над журналом «Терапевтический архив»?

– Да, Вы правы. Когда не стало Валентины Александровны, Евгений Иванович Чазов предложил мне продолжить ее дело в журнале «Терапевтический архив». В течение довольно долгого времени я сидел в том кресле, которое занимала Валентина Александровна. Конечно, для меня это было очень эмоциональное событие.

– Вы очень тепло отзываетесь о «Терапевтическом архиве».

– Журнал замечательный, с богатейшей историей. Я считаю, что мне



в жизни очень повезло; если я чего-то добился, то во многом благодаря сотрудничеству с журналом.

Вы знаете, журнал образовался в 1923 году, в год рождения Валентины Александровны. Я надеюсь на то, что журнал будет и дальше активно развиваться, и в 2023 году мы отметим его 100-летие. Это будет большое событие!

Я от всего сердца желаю журналу «Терапевтический архив» успехов, а со своей стороны, как член редколлегии, я постараюсь сделать все, чтобы журнал развивался и занял самое достойное место в рейтинге лучших терапевтических журналов мира.

– Евгений Львович, спасибо за теплые слова! Мы очень рады, что Вы смогли уделить нам время.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCOR.RU

Подходы к изучению влияния кишечной микробиоты на развитие метаболических нарушений

Е.А. Шестакова^{✉1}, Е.В. Покровская¹, М.Д. Самсонова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД 2) – две неинфекционные пандемии XXI в. Несмотря на большое количество исследований, посвященных причинам развития ожирения и СД 2, преодолеть неуклонный рост числа заболевших не удается. В этих условиях необходим поиск новых подходов к профилактике и лечению нарушений углеводного обмена. Одним из таких подходов является изучение механизмов воздействия кишечной микробиоты на развитие нарушений углеводного и липидного обмена. Данный обзор посвящен исследованиям, описывающим роль микробиоты в формировании ожирения и нарушений углеводного обмена. Цель обзора – описать различные подходы к изменению состава кишечной микробиоты и определить их влияние на метаболические риски. Для оценки роли изменения состава микробиоты в развитии ожирения и СД 2 нами рассмотрен ряд исследований, посвященных хронологии возникновения этих процессов в различных ситуациях. В обзор включены исследования по оценке влияния на состав микробиоты медикаментозного лечения, бариатрических оперативных вмешательств, а также трансплантации кишечной микробиоты. Также представлены данные о возможном метаболически протективном составе кишечной микробиоты.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, кишечная микробиота, трансплантация кишечной микробиоты, антибиотики, ингибиторы протонной помпы, бариатрическая хирургия

Для цитирования: Шестакова Е.А., Покровская Е.В., Самсонова М.Д. Подходы к изучению влияния кишечной микробиоты на развитие метаболических нарушений. Consilium Medicum. 2021;23(12):905–909. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201289

REVIEW

Different approaches to change gut microbiota and its influence on metabolic disorders

Ekaterina A. Shestakova^{✉1}, Elena V. Pokrovskaya¹, Margarita D. Samsonova²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Obesity and type 2 diabetes mellitus (T2D) are two non-infectious pandemics of the XXI century. Despite a large number of studies devoted to the development of obesity and T2D, it seems complicated to overcome the ongoing growth in the number of cases. In these situations it is necessary to investigate new approaches for the prevention and treatment of such diseases. One of these approaches is to study the role of gut microbiota in the disturbance of carbohydrate and lipid metabolism. This manuscript describes the role of the microbiota in obesity and T2D. The aim of the review was to describe various approaches to change the composition of the gut microbiota and to determine its impact on metabolic risks. To assess the relationship between T2D development and changes of microbiota composition we considered a number of studies devoted to the consequence of these pathophysiologic mechanisms in various situations: the effect of drug treatment, bariatric surgery and microbiota transplantation. Possible metabolically protective gut microbiota composition is discussed.

Keywords: obesity, diabetes mellitus type 2, gut microbiota, fecal microbiota transplantation, antibiotics, proton pump inhibitors, bariatric surgery

For citation: Shestakova EA, Pokrovskaya EV, Samsonova MD. Different approaches to change gut microbiota and its influence on metabolic disorders. Consilium Medicum. 2021;23(12):905–909. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201289

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) – многофакторное заболевание. Ожирение является значимым фактором риска развития СД 2, однако многие пациенты с избыточным весом способны длительно сохранять нормогликемию [1]. Это говорит о том, что существуют защитные факторы, оберегающие пациентов с ожирением от развития СД 2.

По данным исследований последних лет, одним из таких факторов может быть особый, протективный состав кишечной микробиоты [2].

В последнее десятилетие ученые обнаруживают новые функции кишечной микробиоты, включающие регуляцию работы нервной и иммунной системы [3], развитие различных воспалительных заболеваний кишечника, модуляцию

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шестакова Екатерина Алексеевна – канд. мед. наук, внешт. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: katiashestakova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6612-6851; SPIN-код: 1124-7600

Покровская Елена Владиславовна – науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-5268-430X; SPIN-код: 8769-5010

Самсонова Маргарита Денисовна – студентка 6-го курса фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: samsonovamag@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2852-807X

[✉]Ekaterina A. Shestakova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: katiashestakova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6612-6851; SPIN code: 1124-7600

Elena V. Pokrovskaya – Res. Officer, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0001-5268-430X; SPIN code: 8769-5010

Margarita D. Samsonova – Student, Lomonosov Moscow State University. E-mail: samsonovamag@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2852-807X

риска развития сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваний [4]. Исследованию метаболических функций микробиоты также посвящено немало работ.

Кишечная микробиота – это совокупность микроорганизмов, населяющих толстый кишечник (большинство микроорганизмов – это прокариоты *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, меньшинство – эукариоты – грибы) [5]. Микробиота вносит большой вклад в энергетический гомеостаз, метаболизм, здоровье эпителия кишечника, иммунологическую активность и развитие нервной системы [3]. Предположительно микробиота влияет на метаболизм человека путем синтеза короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые образуются при расщеплении полимеров углеводов с участием ферментов микробиоты. Основные продукты расщепления КЦЖК – ацетат, пропионат и бутират – могут участвовать в обменных процессах кишечника, выполнять иммунную функцию, а также принимать участие в регуляции аппетита, углеводного и липидного обмена [6].

Микробиота является динамичной структурой и подвергается существенным изменениям в течение жизни хозяина в ответ на множество факторов, таких как диета, окружающая среда, медицинские вмешательства [7]. Быстро и наиболее полно описать состав микробиоты кишечника позволяет проведение секвенирования 16S субъединицы рРНК. Данная субъединица является наиболее консервативной и используется в исследовании филогенетики бактерий и архей [8].

Существует множество данных, говорящих о том, что различия в функционировании кишечной микробиоты могут быть одной из причин быстрого развития СД 2 у одних пациентов или длительного сохранения нормогликемии у других. Дизайн исследований, посвященных влиянию микробиоты на статус углеводного обмена, может быть различным. В данном обзоре мы представляем варианты подходов к изучению влияния кишечной микробиоты на развитие метаболических нарушений. Такие подходы должны отвечать нескольким условиям:

- 1) исходно у анализируемых групп пациентов или экспериментальных животных не должно быть нарушений углеводного обмена;
- 2) проводимое вмешательство способно повлиять на функциональную активность кишечной микробиоты;
- 3) после вмешательства оценивалось состояние метаболических параметров.

Исходя из данных условий определены возможные варианты дизайна исследования. Одной из наиболее интересных моделей для изучения влияния состава микробиоты на углеводный обмен может служить проспективное наблюдение изменений состава микробиоты по мере взросления человека. Другими моделями могут являться исследования по оценке влияния на состав микробиоты медикаментозного лечения (антибиотики и ингибиторы протонной помпы – ИПП), исследования микробиоты после проведения бариатрических операций, а также после трансплантации микробиоты (на животных моделях).

Проспективное наблюдение изменений состава микробиоты по мере взросления человека и связь с метаболическими нарушениями

Формирование кишечной микробиоты начинается еще в утробе и продолжается после рождения, когда ребенок контактирует с различными микробными сообществами (фекальной, вагинальной и кожной микробиотой матери). Затем ее состав начинает претерпевать изменения, которые зависят от различных параметров: возраст, пол, развитие иммунной системы, действие факторов окружающей среды; в возрасте от 6 мес до 3 лет состав кишечной микробиоты становится более стабильным [9].

Чаще всего в исследованиях по оценке изменения состава микробиоты с возрастом наблюдается, что для кишечной микробиоты пожилых людей характерно меньшее количество видов и наличие потенциально патогенных бактерий [10]. Это объясняет корреляцию между изменением микрофлоры и развитием дегенеративных и метаболических заболеваний у пожилых людей.

Однако универсального состава кишечной микробиоты или универсального спектра продуцируемых метаболитов для лиц той или иной возрастной группы не существует. При нарастании старческой астении действительно будет уменьшаться разнообразие состава кишечной микробиоты [11], что связано с многими факторами, такими как затруднения при пережевывании пищи, изменения вкуса и обоняния. Это приводит к увеличению в рационе количества богатых сахаром и жирами продуктов и уменьшению употребления продуктов растительного происхождения. Данные изменения в питании будут приводить не только к изменению состава кишечной микробиоты, но и повышению риска развития метаболических заболеваний.

Тем не менее не у всех пожилых лиц наблюдают данные изменения. У долгожителей кишечная микробиота характеризуется разнообразием, сопоставимым с людьми среднего возраста [12].

Таким образом, повышение разнообразия микробиоты во взрослом возрасте будет обеспечивать благоприятный метаболический эффект при условии сохранения полноценного питания. Однако при оскудении рациона защитный эффект микробиоты пропадает.

Влияние применения антибиотиков на метаболические риски

Применение антибиотиков не только приводит к изменению состава микробиоты человека, но также стимулирует экспрессию генов устойчивости к антибиотикам [13]. Безусловно, степень воздействия антибактериальных препаратов на кишечную микробиоту будет зависеть от длительности их приема, а также спектра действия препарата.

В некоторых исследованиях не продемонстрировано влияния антибиотиков на массу тела пациентов [14]. Однако существуют и данные о наличии взаимосвязи между приемом антибиотиков и метаболическими расстройствами. В 2016 г. опубликован крупный обзор, посвященный связи между применением антибиотиков и развитием ожирения и СД 2 [15]. Авторы обнаружили четкую закономерность между приемом антибиотиков и последующим развитием ожирения. Они предположили, что одной из возможных причин увеличения массы тела пациентов после применения антибактериальных препаратов могут быть изменения в составе микробиоты.

Не так давно опубликованы результаты проспективного когортного исследования, в котором проводилась оценка последствий применения антибиотиков у детей ранних лет жизни. Полученные данные подтвердили корреляцию между применением антибиотиков у детей до 4 лет с более высоким индексом массы тела (ИМТ) в возрасте 4,5 лет. Более того, применение антибиотиков у матери во время беременности также было ассоциировано с более высоким ИМТ у детей [16].

Результаты данных исследований позволяют предположить, что изменение состава кишечной микробиоты под действием антибиотиков может служить первопричиной развития нарушений углеводного обмена.

Влияние ИПП на метаболические риски

ИПП – один из широко применяемых классов медицинских препаратов, использующихся при различных состояниях в качестве кислотоподавляющей терапии. Изменение кислотопродукции в желудке на фоне применения ИПП

может приводить к изменению состава микрофлоры, присутствующей в желудочно-кишечном тракте.

В 2018 г. A. Singh и соавт. опубликовали обзор результатов исследований, описывающих возможные последствия применения ИПП для кишечника и микробиоты. Выказано предположение, что подавление секреции соляной кислоты в желудке с помощью ИПП предрасполагает к развитию избыточного бактериального роста в тонкой кишке [17]. Лица, которые регулярно используют ИПП, имеют более высокий риск развития кишечных инфекций [18].

В 2020 г. J. Yuan и соавт. опубликовали анализ результатов 3 крупных проспективных когортных исследований, которые говорят о том, что регулярное применение ИПП связано с более высоким риском развития СД 2. Авторы отмечают, что более длительный прием ассоциирован с более высоким риском развития данной патологии [19].

Таким образом, как и в случае с антибиотикотерапией, применение ИПП может быть причиной первичного изменения микробиоты, что в дальнейшем приводит к развитию ожирения и СД 2.

Изменение состава микробиоты после проведения бариатрических операций

Бариатрическая хирургия является наиболее эффективным и быстрым методом снижения веса у пациентов с ожирением и СД 2 [20]. Обычно снижение веса происходит постепенно в течение нескольких месяцев после процедуры [21], тогда как нормогликемия может быть достигнута уже через несколько дней после операции. Следовательно, существуют механизмы, которые позволяют быстро добиваться снижения уровня глюкозы до значимого изменения массы тела. Вероятно, сахароснижающая эффективность бариатрической хирургии может быть в том числе обусловлена быстрым изменением состава кишечной микробиоты, которая в свою очередь будет влиять на компенсацию СД 2.

Механизм изменения состава кишечной микробиоты при шунтирующих бариатрических операциях (обладающих наиболее высоким эффектом в отношении снижения массы тела и коррекции углеводного обмена) обусловлен тем, что из пищеварения исключается часть тонкой кишки. При этом отмечается изменение таксономического состава микробиоты: наиболее часто сообщается о снижении представительства *Firmicutes* и увеличении *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* [22].

Альтернативная гипотеза причин изменения кишечной микробиоты после выполнения бариатрических операций заключается в том, что выполнение рукавной гастропластики или желудочного обходного анастомоза по Ру приводит к изменению газового состава кишечника [23]. Причиной таких изменений является проникновение проглоченного воздуха в тощую кишку, которая соединяется с видоизмененным желудком, приобретшим форму «трубки» и утратившим возможность аккумулировать воздух в фундальном отделе. Появление кислорода в тонкой кишке, в норме там отсутствующего, приводит к изменению состава микробиоты, а именно повышению количества аэробных протеобактерий. Протеобактерии, в свою очередь, влияют на энергетический гомеостаз организма через сложные молекулярные механизмы, что может быть ассоциировано с нормализацией углеводного обмена в организме.

Результаты приведенных исследований свидетельствуют о том, что бариатрические операции являются интересной моделью модификации кишечной микробиоты, приводящей к коррекции метаболических нарушений.

Трансплантация микробиоты от больного донора здоровому реципиенту

Одним из наиболее информативных методов, позволяющих видоизменить состав микробиоты и отследить дальнейшее течение метаболических расстройств, является

трансплантация микробиоты. Для оценки влияния потенциально «нездоровой» микробиоты на риск развития метаболических нарушений необходимо, чтобы донором выступал пациент, страдающий ожирением и нарушением углеводного/липидного обмена, а реципиентом – здоровый человек. Поскольку проведение таких экспериментов на человеческой модели представляется невозможным по этическим причинам, моделью для исследований могут быть лабораторные животные.

В 2013 г. V. Ridaura и соавт. провели оригинальное по своему дизайну исследование: были найдены 4 пары близнецов, в которых один из сибсов имел ожирение, а другой нет [24]. Само по себе различие в ИМТ у монозиготных близнецов говорило о том, что сибс с ожирением не имел генетическую предрасположенность к увеличенной массе тела, а подвергся влиянию внешних факторов, способствующих развитию ожирения. Выявлено, что состав кишечной микробиоты различался у сибсов внутри каждой пары близнецов. Для того чтобы оценить воспроизводимость влияния патогенной (стимулирующей ожирение) микрофлоры, микробиота от каждого близнеца была пересажена стерильным мышам. После пересадки микробиоты у мышей, получивших материал от близнецов с ожирением, происходил стремительный набор жировой массы в отличие от мышей, получивших материал от близнецов без ожирения. Полученные данные свидетельствуют о том, что риск развития ожирения мог быть передан с трансплантированной микробиотой, что говорит в пользу первичности изменения состава кишечной микробиоты в развитии ожирения и нарушений углеводного обмена.

Клинические исследования трансплантации кишечной микробиоты для терапии метаболических заболеваний пока демонстрируют противоречивый эффект: при пересадке кишечной микробиоты от донора с нормальной массой тела реципиенту с ожирением в ряде исследований показано улучшение чувствительности к инсулину [25–27], тогда как в других исследованиях не показано значимого эффекта [28, 29]. В настоящий момент вариант оптимального протокола трансплантации кишечной микробиоты для лечения метаболических заболеваний (ожирения, СД 2, дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени) еще не отработан, что и может объяснять противоречия в результатах различных исследований.

Предполагаемый протективный состав микробиоты кишечника

Кишечная микробиота значительно различается у здоровых людей и пациентов с метаболическими заболеваниями, что у последних проявляется уменьшением количества «полезных» бактерий, продуцирующих КЦЖК, и увеличением количества провоспалительных бактерий, преобладание которых приводит к нарушению энергетического баланса, барьерной функции кишечника и усилению хронического воспаления слабой степени [30, 31]. Известно, что в микробиоте кишечника преобладают 6 основных типов бактерий: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Lentisphaerae*. Из них 2 наиболее распространенных – *Firmicutes* и *Bacteroidetes* – составляют 90% всей микробиоты [32, 33]. Существуют предположения о том, что бактерии, относящиеся к типу *Bacteroidetes*, характеризуются высокой способностью к синтезу КЦЖК, а бактерии типа *Firmicutes* в большей степени способствуют развитию системного воспаления [34, 35]. Длительное время считалось, что повышенное соотношение типа *Firmicutes* к типу *Bacteroidetes* способствует развитию метаболических заболеваний, однако в последнее время ученые пришли к выводу, что оценка данного соотношения как маркера метаболических заболеваний не продемонстрировала устойчивой связи с развитием СД 2 в связи с большим количеством входящих в них низших бактериальных

таксонов, в связи с чем на сегодняшний день акцент сделан на определение принадлежности микроорганизмов определенному штамму или виду [31]. В российской популяции отмечено увеличение количества бактерий родов *Blautia* и *Serratia* по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена [36]. В настоящее время актуальной является теория, говорящая о ценности определения индекса *Prevotella/Bacteroidetes* (P/B). *Prevotella* – это род бактерий, входящий в тип *Bacteroidetes*. Увеличение индекса P/B за счет роста количества представителей рода *Prevotella* у мышей приводило к повышению продукции пропионата и сукцината из КЦЖК, что в свою очередь вело к улучшению углеводного и жирового обмена [37]. Лица с высоким индексом P/B более эффективно снижали массу тела на нордической диете, чем группы с низким индексом P/B [38].

В подавляющем количестве исследований наиболее распространенными отрицательно связанными с развитием СД 2 являются роды *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* и *Roseburia*, в то время как роды *Ruminococcus*, *Fusobacterium* и *Blautia* являются условно-патогенными и наиболее часто присутствуют в кишечнике пациентов с СД 2. Распространенность рода *Lactobacillus* среди бактерий, обнаруженных в кишечнике, достаточно велика, но связь данного рода бактерий с протективным эффектом в отношении развития метаболических заболеваний показывает противоречивые результаты во многих исследованиях [39]. Однако по данным крупного систематического обзора 2017 г., в котором рассмотрены результаты 14 рандомизированных контролируемых клинических исследований, преобладание рода *Lactobacillus* в составе кишечной микрофлоры способствовало более эффективному снижению веса у пациентов с ожирением [40].

Одним из предполагаемых механизмов развития метаболических заболеваний является накопление токсичных бактериальных компонентов и метаболических медиаторов. К ключевым метаболическим медиаторам относится липополисахарид (ЛПС) – главный компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, который в большинстве исследований на животных моделях и в человеческой популяции был повышен у животных моделей и людей с избыточной массой тела и СД 2. Повышение циркулирующего ЛПС приводит к метаболической эндотоксинемии, индуцируемой транслокацией бактерий или их фрагментов через стенку кишечника, которые, попадая в кровоток, нарушают целостность кишечника и способствуют развитию воспаления слабой степени. Одним из основных источников ЛПС у людей является *Escherichia coli* – бактерия, наиболее часто приводящая к метаболической эндотоксинемии при СД 2 [41].

Заключение

Появление новых эффективных инструментов борьбы с пандемией ожирения и СД 2 представляется невозможным без выявления максимального количества факторов, влияющих на развитие данных заболеваний. Приведенные в многочисленных исследованиях данные о взаимосвязи состава кишечной микробиоты и состояния углеводного и липидного обмена позволяют предполагать, что изменение микробиоты может быть причиной развития ожирения и СД 2. В представленном обзоре описаны возможные подходы к изучению влияния кишечной микробиоты на риск развития метаболических расстройств, а также рассмотрен потенциальный метаболически протективный состав кишечной микробиоты.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Дизайн и редактирование рукописи – Е.А. Шестакова; анализ литературы, написание текста – Е.В. Покровская, М.Д. Самсонова. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contribution. Design and editing of the manuscript – E.A. Shestakova; literary analysis, writing of the text – E.V. Pokrovskaya, M.D. Samsonov. All authors approved the final version of the article accepted for publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, which implies the proper study and resolution of issues related to the accuracy or conscientiousness of any part of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Ремиссия сахарного диабета 2-го типа после бариатрической хирургии: роль гормонов желудочно-кишечного тракта (инкретинов), желчных кислот и микробиоты кишечника» AAA-A20-120011790164-4.

Funding source. The study was carried out as a part of the state assignment "Remission of type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery: the role of gastrointestinal hormones (incretins), bile acids and intestinal microbiota" AAA-A20-120011790164-4.

Литература/References

- Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р., и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):4-11 [Shestakova EA, Lunina EY, Galstyan GR, et al. Type 2 diabetes and prediabetes prevalence in patients with different risk factor combinations in THE NATION study. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):4-11 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12286
- Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, et al. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019;11(7):1613. DOI:10.3390/nu11071613
- Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur J Nutr*. 2018;57(Suppl. 1):1-14. DOI:10.1007/s00394-018-1703-4
- Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15(1):73. DOI:10.1186/s12967-017-1175-y
- Кравчук Е.Н., Неймарк А.Е., Гринева Е.Н., и др. Регуляция метаболических процессов, опосредованная кишечной микрофлорой. *Сахарный диабет*. 2016;19(4):280-5 [Kravchuk EN, Neimark AE, Grineva EN, et al. The role of gut microbiota in metabolic regulation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(4):280-5 (in Russian)].
- Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):97-104 [Demidova TY, Lobanova KG, Oinotkinova OS. Gut microbiota is a factor of risk for obesity and type 2 diabetes. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(10):97-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.10.000778
- Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, et al. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med*. 2018;32(1):9-25. DOI:10.1111/jvim.14875
- Janda JM, Abbott SL. 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: pluses, perils, and pitfalls. *J Clin Microbiol*. 2007;45(9):2761-4. DOI:10.1128/JCM.01228-07
- Lee YY, Hassan SA, Ismail IH, et al. Gut microbiota in early life and its influence on health and disease: A position paper by the Malaysian Working Group on Gastrointestinal Health. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(12):1152-8. DOI:10.1111/jpc.13640
- Mangiola F, Nicoletti A, Gasbarrini A, Pontanari FR. Gut microbiota and aging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(21):7404-13. DOI:10.26355/eurrev_201811_16280
- Shoaib S, Ghaffari P, Kovatcheva-Datchary P, et al. Quantifying Diet-Induced Metabolic Changes of the Human Gut Microbiome. *Cell Metab*. 2015;22(2):320-31. DOI:10.1016/j.cmet.2015.07.001
- Wu L, Zeng T, Zinellu A, et al. A Cross-Sectional Study of Compositional and Functional Profiles of Gut Microbiota in Sardinian Centenarians. *mSystems*. 2019;4(4):e00325-19. DOI:10.1128/mSystems.00325-19
- Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med*. 2016;8(1):39. DOI:10.1186/s13073-016-0294-z
- Partap U, Allcock SH, Parker E, et al. Association between early life antibiotic use and childhood overweight and obesity: a narrative review. *Glob Health Epidemiol Genom*. 2018;3:e18. DOI:10.1017/gheg.2018.16

15. Mikkelsen KH, Allin KH, Knop FK. Effect of antibiotics on gut microbiota, glucose metabolism and body weight regulation: a review of the literature. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(5):444-53. DOI:10.1111/dom.12637
16. Leong KSW, McClay J, Derraik JGB, et al. Associations of Prenatal and Childhood Antibiotic Exposure With Obesity at Age 4 Years. *JAMA Netw Open.* 2020;3(1):e1919681. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.19681
17. Singh A, Cresci GA, Kirby DF. Proton Pump Inhibitors: Risks and Rewards and Emerging Consequences to the Gut Microbiome. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(5):614-24. DOI:10.1002/ncp.10181
18. Hafiz RA, Wong C, Paynter S, et al. The Risk of Community-Acquired Enteric Infection in Proton Pump Inhibitor Therapy: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2018;52(7):613-22. DOI:10.1177/1060028018760569
19. Yuan J, He Q, Nguyen LH, et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut.* 2020;70(6):1070-7. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322557
20. Pareek M, Schauer PR, Kaplan LM, et al. Metabolic Surgery: Weight Loss, Diabetes, and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(6):670-87. DOI:10.1016/j.jacc.2017.12.014
21. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res.* 2016;118(11):1844-55. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.307591
22. Ciobărcă D, Cătoi AF, Copăescu C, et al. Bariatric Surgery in Obesity: Effects on Gut Microbiota and Micronutrient Status. *Nutrients.* 2020;12(1):235. DOI:10.3390/nu12010235
23. Celiker H. A new proposed mechanism of action for gastric bypass surgery: Air hypothesis. *Med Hypotheses.* 2017;107:81-9. DOI:10.1016/j.mehy.2017.08.012
24. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013;341(6150):1241214. DOI:10.1126/science.1241214
25. Proença IM, Allegretti JR, Bernardo WM, et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials. *Nutr Res.* 2020;83:1-14. DOI:10.1016/j.nutres.2020.06.018
26. Mocanu V, Zhang Z, Deehan EC, et al. Fecal microbial transplantation and fiber supplementation in patients with severe obesity and metabolic syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med.* 2021;27:1272-9. DOI:10.1038/s41591-021-01399-2
27. Allegretti JR, Kassam Z, Hurtado J, et al. Impact of fecal microbiota transplantation with capsules on the prevention of metabolic syndrome among patients with obesity. *Hormones (Athens).* 2021;20(1):209-11. DOI:10.1007/s42000-020-00265-z
28. Yu EW, Gao L, Stastka P, et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med.* 2020;17(3):e1003051. DOI:10.1371/journal.pmed.1003051
29. Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, et al. Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):855-63.e2. DOI:10.1016/j.cgh.2019.07.006
30. Kim B, Choi HN, Yim JE. Effect of Diet on the Gut Microbiota Associated with Obesity. *J Obes Metab Syndr.* 2019;28(4):216-24. DOI:10.7570/jomes.2019.28.4.216
31. Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020;51:1025907. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.11.051
32. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014;38(5):996-1047. DOI:10.1111/1574-6976.12075
33. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65. DOI:10.1038/nature08821
34. Leylabadlo HE, Sanaie S, Heravi FS, et al. From role of gut microbiota to microbial-based therapies in type 2-diabetes. *Infect Genet Evol.* 2020;81:104268. DOI:10.1016/j.meegid.2020.104268
35. Sikalidis AK, Maykish A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing a Complex Relationship. *Biomedicine.* 2020;8(1):8. DOI:10.3390/biomedicine8010008
36. Egshatyan L, Kashtanova D, Popenko A, et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocr Connect.* 2016;5(1):1-9. DOI:10.1530/EC-15-0094
37. Hjorth MF, Christensen L, Kjølbæk L, et al. Pretreatment Prevotella-to-Bacteroides ratio and markers of glucose metabolism as prognostic markers for dietary weight loss maintenance. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(2):338-47. DOI:10.1038/s41430-019-0466-1
38. Roager HM, Licht TR, Poulsen SK, et al. Microbial enterotypes, inferred by the prevotella-to-bacteroides ratio, remained stable during a 6-month randomized controlled diet intervention with the new nordic diet. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(3):1142-9. DOI:10.1128/AEM.03549-13
39. Halawa MR, El-Salam MA, Mostafa BM, Sallout SS. The Gut Microbiome, Lactobacillus acidophilus; Relation with Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(6):480-5. DOI:10.2174/1573399815666190206162143
40. Ferrarese R, Ceresola ER, Preti A, Canducci F. Probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss and metabolic syndrome in the microbiome era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(21):7588-605. DOI:10.26355/eurev_201811_16301
41. Gomes JMG, Costa JA, Alfenas RCG. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism.* 2017;68:133-44. DOI:10.1016/j.metabol.2016.12.009

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Хирургическая тактика при острых абдоминальных осложнениях первичного гиперпаратиреоза.

Клинический случай

В.П. Морозов, М.Е. Борискова, М.А. Быков, Е.С. Дид-Зурабова, Д.В. Куликов, Э.А. Рамазанова, Б.Р. Кельбетова✉

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

Аннотация

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является одним из распространенных заболеваний эндокринной системы, требующих хирургического лечения. Наиболее частой причиной ПГПТ являются аденома паращитовидной железы (ПЩЖ), встречающаяся в 85–90% случаев, в 5–10% – множественные аденомы или гиперплазия нескольких или всех ПЩЖ. Хирургическое лечение является единственным радикальным и эффективным методом лечения ПГПТ, однако вариабельность анатомии ПЩЖ, возможность их эктопического расположения, а также тесная связь с щитовидной железой в некоторых случаях усложняют интраоперационную верификацию аденомы ПЩЖ. Все это может приводить к неадекватным объемам при паратиреоидэктомии. В статье представлен клинический случай, демонстрирующий, как сложность интраоперационной верификации ПЩЖ при паратиреоидэктомии привела к интраабдоминальным жизнеугрожающим осложнениям – острой язве двенадцатиперстной кишки с последующей перфорацией и острому холециститу на фоне персистирующей гиперкальциемии и периоперационного стресса. Также на примере данного случая демонстрируется хирургическая тактика, учитывающая патогенез абдоминальных осложнений.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, аденомы паращитовидной железы, паратиреоидэктомия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острый холецистит

Для цитирования: Морозов В.П., Борискова М.Е., Быков М.А., Дид-Зурабова Е.С., Куликов Д.В., Рамазанова Э.А., Кельбетова Б.Р. Хирургическая тактика при острых абдоминальных осложнениях первичного гиперпаратиреоза. Клинический случай. Consilium Medicum. 2021;23(12):910–913. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201171

CASE REPORT

Surgical tactics for acute abdominal complications of primary hyperparathyroidism. Clinical case

Victor P. Morozov, Marina E. Boriskova, Mikhail A. Bykov, Elena S. Did-Zurabova, Dmitrii V. Kulikov, Elmira A. Ramazanov, Bibigul R. Kelbetova✉

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Primary hyperparathyroidism (PH) is one of the most common diseases of the endocrine system that requires surgical treatment. The most common cause of PH is parathyroid adenoma, which occurs in 85–90% of cases, in 5–10% – multiple adenomas or hyperplasia of several or all parathyroid glands. Surgical treatment is the only radical and effective method of treating PH, however, the variability of the anatomy of the parathyroid glands, the possibility of their ectopic location, as well as the close connection with the thyroid gland, in some cases, complicate the intraoperative verification of the parathyroid adenoma. All this can lead to inadequate volumes with parathyroidectomy. In this article, the presented clinical case demonstrates how the complexity of intraoperative verification of the parathyroid glands during parathyroidectomy led to intra-abdominal life-threatening complications – acute duodenal ulcer with subsequent perforation and acute cholecystitis against the background of persistent hypercalcemia and perioperative stress. Also, on the example of this case, surgical tactics are demonstrated, taking into account the pathogenesis of abdominal complications.

Keywords: primary hyperparathyroidism, parathyroid adenomas, parathyroidectomy, gastric ulcer and duodenal ulcer, acute cholecystitis

For citation: Morozov VP, Boriskova ME, Bykov MA, Did-Zurabova ES, Kulikov DV, Ramazanov EA, Kelbetova BR. Surgical tactics for acute abdominal complications of primary hyperparathyroidism. Clinical case. Consilium Medicum. 2021;23(12):910–913. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201171

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кельбетова Бибикуль Рафаэльевна** – ординатор, ст. лаб. каф. общей хирургии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: bibi.k96@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1463-1116; SPIN-код: 5716-8130

Морозов Виктор Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей хирургии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-7395-7020; SPIN-код: 6619-2983

Борискова Марина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. общей хирургии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-0037-6222

Быков Михаил Андрианович – канд. мед. наук, врач-хирург онкологического отделения №3 (хирургической эндокринологии) Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-6806-1414

Дид-Зурабова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. общей хирургии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-0670-2682; SPIN-код: 4095-8759

✉ **Bibigul R. Kelbetova** – Medical Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: bibi.k96@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1463-1116; SPIN code: 5716-8130

Victor P. Morozov – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-7395-7020; SPIN code: 6619-2983

Marina E. Boriskova – D. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-0037-6222

Mikhail A. Bykov – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-6806-1414

Elena S. Did-Zurabova – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-0670-2682; SPIN code: 4095-8759

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) занимает 3-е место после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) среди всех патологий органов эндокринной системы [1–3] и, как правило, в 85–90% случаев обусловлен солитарной аденомой паращитовидной железы (ПЩЖ), в 5–10% случаев – множественными аденомами или гиперплазией нескольких или всех ПЩЖ, в 1% – раком ПЩЖ [4]. Ежегодно в мире выявляют около 4 млн новых случаев ПГПТ [5, 6]. Несмотря на большую распространенность заболевания, отмечаются сложности диагностики, это объясняется длительным скрытым течением, отсутствием рутинного измерения паратиреоидного гормона (ПТГ) и сывороточного кальция, а также вариабельностью анатомии и возможной эктопической локализацией ПЩЖ, в первую очередь их медиастинального расположения. Эктопированные ПЩЖ в 81% случаев локализируются в переднем средостении и в 19% – на стенке пищевода или в заднем средостении [7–10].

Все это приводит к тому, что ПГПТ чаще диагностируется в манифестной форме, которая включает в себя следующие варианты:

- 1) костную (остеопороз, фиброзно-кистозная остеодистрофия, низкотравматичные переломы);
- 2) висцеральную (поражение почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы);
- 3) смешанную (сочетание костной и висцеральной форм) [11].

Абдоминальные осложнения являются одним из редких, но опасных проявлений манифестной формы ПГПТ, которые обусловлены гиперкальциемией. К ним относятся желчнокаменная болезнь (ЖКБ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), хронический калькулезный панкреатит.

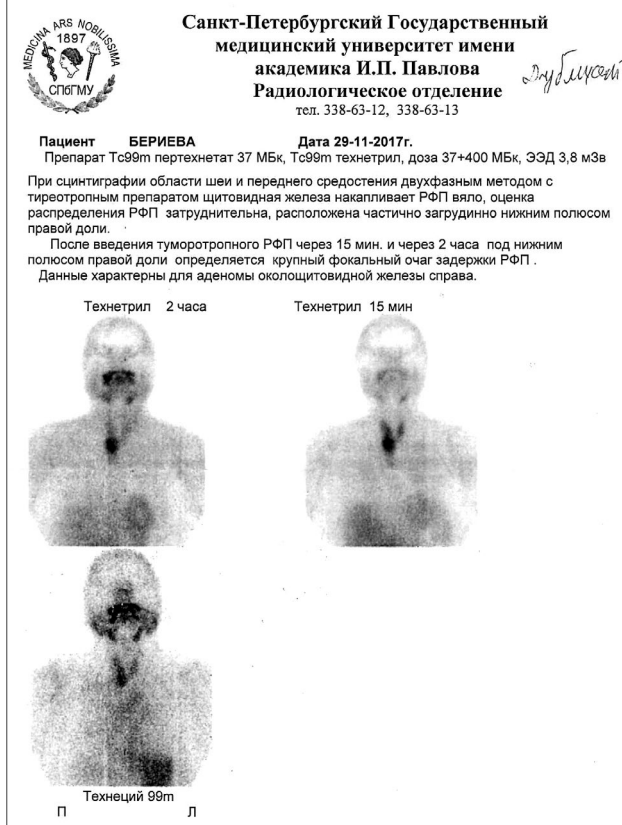
Патогенез язвообразования при ПГПТ связан с длительным повышением уровня кальция, что в свою очередь приводит к стойкому повышению концентрации кальцитонина в крови. Повышенный уровень паратормона, кальция и кальцитонина способствует нарушению синтеза соляной кислоты и пепсина за счет влияния на уровень гастрина, резкое повышение его приводит к усилению секреции соляной кислоты и пепсина, что является одним из ведущих факторов язвообразования [12, 13]. Также повышенная концентрация кальция в крови приводит к образованию конкрементов в желчном пузыре и протоковой системе поджелудочной железы, что вызывает в них хроническое воспаление.

На базе отделения эндокринной хирургии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» в год выполняется 40–45 паратиреоидэктомий. Несмотря на наш большой опыт оперативного лечения в данной области, у части пациентов возникают сложности в топической верификации паратиреоидом.

Анатомические особенности ПЩЖ, вариабельность их топографии (например, медиастинальное расположение), связь с ЩЖ, которая в большинстве случаев может быть изменена в связи с объемными образованиями, а также ограниченное применение существующих в настоящее время методов интраоперационной визуализации ПЩЖ диктуют высокие требования к хирургам, занимающимся лечением данного заболевания.

Описываемый клинический случай демонстрирует, как наличие висцеральной формы ПГПТ может приводить к

Рис. 1. Сцинтиграфия ПЩЖ.



жизнеугрожающим осложнениям на фоне персистирующей гиперкальциемии.

Клинический случай

Пациентка Б. 55 лет поступила в отделение эндокринной хирургии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» для планового оперативного лечения со следующим диагнозом. Образование правой нижней ПЩЖ. ПГПТ, костно-висцеральная форма. Умеренная гиперкальциемия. Остеопороз. Мочекаменная болезнь (МКБ), коралловидный камень левой почки. Хроническая болезнь почек С5. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия II функционального класса. Пароксизмальная форма трепетания предсердий, вне приступа.

Из анамнеза известно, что более 15 лет наблюдалась у уролога по месту жительства по поводу МКБ с неоднократным самостоятельным отхождением конкрементов слева, дистанционной литотрипсией от 2011 г. и уретеролитотомии конкремента нижней трети левого мочеточника от 2012 г. Со временем заболевание прогрессировало и осложнилось хронической болезнью почек, в связи с чем с 2017 г. получала лечение в нефрологическом отделении ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», где при дообследовании впервые выявлен ПГПТ, направлена к нам на госпитализацию для оперативного лечения.

По данным сцинтиграфии ПЩЖ (рис. 1) под нижним полюсом правой доли ЩЖ определялся крупный фокальный

Куликов Дмитрий Викторович – врач-хирург, ст. лаб. каф. общей хирургии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0003-4126-2886; SPIN-код: 5887-3250

Рамазанова Эльмира Алибеевна – врач-хирург онкологического отд-ния №3 (хирургической эндокринологии) Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-5723-6741

Dmitrii V. Kulikov – surgeon, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0003-4126-2886; SPIN code: 5887-3250

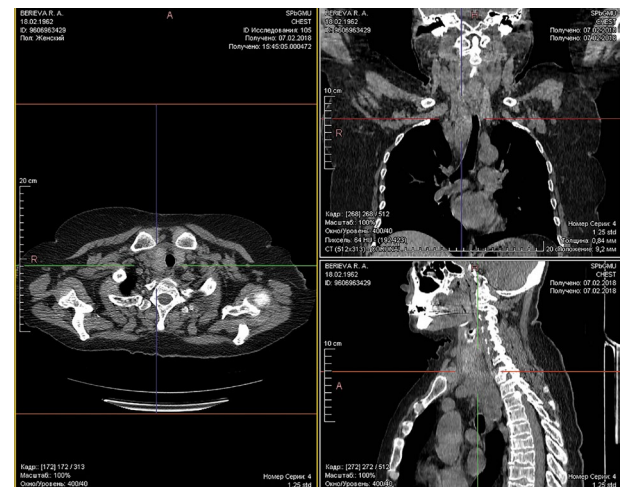
Elmira A. Ramazanova – surgeon, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-5723-6741

очаг задержки радиофармпрепарата, характерный для аденомы ПЩЖ. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов шеи под нижним полюсом правой доли определялось образование правой нижней ПЩЖ размерами 3,0×4,0×5,0 см. Уровень ПТГ на момент поступления – 3000 пг/мл (при норме до 88 пг/мл), общего кальция – 3,3 ммоль/л (при норме до 2,55 ммоль/л). Следует обратить внимание, что до операции выполнялась фиброгастроуденоскопия – язвенного поражения желудка и ДПК не выявлено. По данным УЗИ брюшной полости острой патологии не выявлено. Пациентка получала ингибиторы протонной помпы – омепразол 40 мг/сут, учитывая повышенный риск язвообразования на фоне длительно существующего гиперпаратиреоза.

В плановом порядке выполнена паратиреоидэктомия. Интраоперационно у нижнего полюса правой доли ЩЖ определялось образование размерами 3,0×3,5×5,0 см, сходное с описанием на УЗИ органов шеи, которое удалено. Однако уровень операционного паратгормона не снизился через 15 мин и составлял 3000 пг/мл. При ревизии и интраоперационном УЗИ шеи образований в проекции нижнего полюса правой доли ЩЖ не выявлено. Принято решение завершить операцию и провести дообследование в послеоперационном периоде. При контрольном УЗИ шеи данных за объемные образования не получено, но, учитывая отсутствие снижения уровня ПТГ в послеоперационном периоде и вероятность эктопии ПЩЖ, принято решение выполнить мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) шеи (рис. 2), при которой у нижнего полюса правой доли ЩЖ определялось образование размерами 3,0×4,0×7,0 см, спускающееся в верхнее средостение до Th₇, полуциркулярно обхватывающее трахею сзади. Учитывая эти данные, принято решение о выполнении повторного оперативного вмешательства.

Однако на 4-е сутки после 1-го оперативного вмешательства пациентка пожаловалась на внезапно появившиеся сильные боли по правому фланку живота. При осмотре явлений выраженной интоксикации нет, имелись симптомы раздражения брюшины, локализующиеся в правом подреберье. По обзорным снимкам брюшной полости патологических изменений не было. По данным УЗИ брюшной полости в шейке желчного пузыря определялся неподвижный конкремент диаметром 2,6 см, холедох 1,0 см. В салниковой сумке преимущественно в области хвоста поджелудочной железы определялась полоска жидкости до 0,8 см. Выполнили магнитно-резонансную холангиопанкреатографию – данных за холедохолитиаз не было. При фиброэзофагогастроуденоскопии (ФГДС) выявлена язва 0,6 см по задней стенке постбульбарного отдела ДПК. Явных эндоскопических признаков перфорации не выявлено. По данным МСКТ в брюшной полости определялись пузырьки газа. В связи с наличием перитонеальной симптоматики, подозрением на перфорацию полого органа и УЗ-признаками острого холецистита пациентке показано экстренное оперативное вмешательство. Выполнена лапароскопия, при которой выявлено небольшое скопление фибрина и мутноватого выпота в подпеченочном пространстве. Желчный пузырь гиперемирован, стенки его утолщены, рыхло подпаян к ДПК – флегмонозно изменен. Перфоративная язва при лапароскопии не обнаружена. Учитывая это, данные ФГДС о локализации язвы на задней стенке ДПК, а также наличие газа в брюшной полости по МСКТ, принято решение о конверсии доступа. После лапаротомии при пальпаторной ревизии неотчетливо определялся инфильтрат в забрюшинном пространстве в зоне нисходящего отдела ДПК. Кишка мобилизована по Кохеру, и на задней ее стенке обнаружено перфоративное отверстие диаметром около 0,3 см. Инфильтрация краев язвы выражена умеренно. Язва ушита двухрядным швом. Выполнена типичная холецистэктомия, брюшная полость дренирована.

Рис. 2. МСКТ шеи.



Обсуждение

После этого перед хирургами встал достаточно сложный вопрос: «Как поступать с паратиромой?». С одной стороны, пациентка прооперирована по поводу перитонита, что по классическим канонам хирургии исключает «чистую» операцию на шее. С другой, был понятен патогенез язвообразования, связанный с существованием паратиромы. При этом известно, что незадолго до операции язвы не было, пациентка все это время получала антисекреторную терапию, которая оказалась неэффективной. Таким образом, с нашей точки зрения, были все основания опасаться дальнейшей прогрессии заболевания и развития осложнений. В связи с этим, несмотря на все имеющиеся риски, принято решение об удалении паратиромы, что и было сделано с соблюдением всех принципов асептики. Интраоперационно верхний полюс паратиромы залегал у нижнего полюса ЩЖ, спускаясь за грудину и обхватывая трахею сзади. Выполнена паратиреоидэктомия, образование удалено полностью без нарушения капсулы.

После операции зафиксировано падение уровня паратгормона до нормальных показателей. Паратгормон на 1-е сутки после операции – 32,8 пг/мл. Послеоперационный период осложнился «синдромом голодных костей», который обусловлен длительным течением ПГПТ. Проводилась заместительная терапия препаратами кальция и витамина D. После нормализации уровня кальция пациентка выписана на 13-е сутки в удовлетворительном состоянии.

По данным гистологического исследования образованием, удаленным при 1 и 2-й операциях, являлась аденома ПЩЖ. Таким образом, анализируя данные обследований, выполненных до и после 1-й операции, и интраоперационную картину, можно сделать вывод, что у пациентки были множественные аденомы ПЩЖ, одна из которых имела эктопированное расположение.

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует сложность и многообразие патогенетической цепочки развития клинических проявлений при осложненном течении гиперпаратиреоза. Сочетание периоперационного стресса и длительно существующей гиперкальциемии является ухудшающим фактором образования острых язв желудка и ДПК. Учитывая данный факт, все пациенты с гиперпаратиреозом требуют выполнения ФГДС и получения антисекреторной терапии в периоперационном периоде. У пациентов с гиперкальциемией и высоким риском осложнений необходимо выполнять наиболее ранние повторные вмешательства для предотвращения возникновения осложнений, если при первичной операции паратиромы была удалена не в полном объеме.

В данной ситуации хирурги, поставленные в сложные условия в ситуации «острого живота», пошли по пути воздействия на патогенетический механизм развития язвенных дефектов, убрав пусковой механизм гиперсекреции гастрина и соляной кислоты. Особенно важно это при неэффективности проводимой адекватной лекарственной терапии. Такое решение позволяет предупредить рецидив язвенных поражений желудка и ДПК.

Заключение

Практикующие доктора, часто сталкиваясь в ежедневной работе с такими заболеваниями, как ЖКБ, МКБ, язвенные поражения желудка и ДПК, остеопороз, должны помнить о возможной причине заболевания – ПГПТ.

Рекомендуется проводить точечную топическую диагностику ПЩЖ на догоспитальном этапе, так как зачастую интраоперационно хирурги могут сталкиваться с вариантом эктопического расположения ПЩ, например в средостении, как в описанном клиническом случае, или наличием многоузлового нетоксического зоба с большими отшнурованными узлами, что требует более длительной ревизии шеи, интраоперационного УЗИ и повторных оперативных вмешательств, которые могут привести к осложнениям, таким как повреждение возвратного гортанного нерва.

С учетом риска возникновения жизнеугрожающих осложнений при выраженной гиперкальциемии, таких как перфорация язвы, гиперкальциемический криз, рекомендуется проводить повторное оперативное вмешательство в ранние сроки, а также, учитывая повышенные риски язвообразования, усилить профилактическую антисекреторную терапию.

Учитывая повышенный риск язвообразования у данной категории пациентов, появление перитонеальных симптомов диктует необходимость особенно тщательного исключения перфорации желудка или ДПК.

В процессе лечения осложненных форм язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта необходимо учитывать патогенез язвенных поражений в каждом конкретном случае отдельно.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют об отсутствии внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз (эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011 [Mokrysheva NG. Pervichnyi giperparatireoz (epidemiologiya, klinika, sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniya): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2011 (in Russian)].
2. Романчишен А.Ф., Матвеева З.С. Клинические проявления гиперпаратиреоза и размеры опухолей околощитовидных желез. *Вестник хирургии им. И.М. Грекова*. 2006;2:37-40 [Romanchishen AF, Matveeva ZS. Clinical manifestations of hyperparathyroidism and the size of tumors of the parathyroid glands. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2006;2:37-40 (in Russian)].
3. Баранова И.А., Зыкова Т.А. Распространенность первичного гиперпаратиреоза. *Бюллетень СГМУ*. 2013;2:8-9 [Baranova IA, Zyкова TA. Prevalence of primary hyperparathyroidism. *Byulleten SGMU*. 2013;2:8-9 (in Russian)].
4. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16033.
5. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res*. 2002;17(2):118-23.
6. Bilezikian JP, Potts JT, Fuleihan GH, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5353-61.
7. Котова И.В. Визуализирующие методы исследования околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Современные аспекты хирургической эндокринологии. В: Материалы 16-го Российского симпозиума по хирургической эндокринологии, 18–20 сентября 2007 г., Саранск, 2007; с. 33-8 [Kotova IV. Vizualiziruyushchie metody issledovaniya okoloshchitovidnykh zhelez pri pervichnom giperparatireoze. Sovremennye aspekty khirurgicheskoi endokrinologii. In: Materialy 16-go Rossiiskogo simpoziuma po khirurgicheskoi endokrinologii, 18–20 sentiabria 2007 g, Saransk, 2007; p. 33-8 (in Russian)].
8. Паша С.П., Терновой С.К. Радионуклидная диагностика. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008 [Pasha SP, Ternovoi SK. Radionuklidnaia diagnostika. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian)].
9. Hindié E, Mellié D, Perlemuter L, et al. Primary hyperparathyroidism: higher success rate of first surgery after preoperative Tc-99m sestamibi – I-123 subtraction scanning. *Radiology*. 1997;204:221-8.
10. Beyer T, Antoch G, Müller S, et al. Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. *J Nucl Med*. 2004;45(1):25-35.
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(6):40-77 [Dedov II, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. Pervichnyi giperparatireoz: klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika, metody lecheniya. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(6):40-77 (in Russian)].
12. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем различия? *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2008;1:59-68 [Kalinin AV. Simptomaticheskie gastroduodenal'nye iazvy i iazvennaya bolezni': v chem skhodstvo i v chem razlichia? *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, hepatologii*. 2008;1:59-68 (in Russian)].
13. Фархутдинова Л.М. Первичный гиперпаратиреоз: современные представления и клиническое наблюдение. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(2):94-101 [Farkhutdinova LM. Primary Hyperparathyroidism: Modern Conception and Clinical Observation. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):94-101 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2020-10-2-94-101

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы до и после хирургического лечения у больных первичным гиперпаратиреозом

Л.Г. Яневская^{✉1}, К.А. Погосян¹, А.Н. Семенова², Р.А. Черников³, Д.М. Бузанаков³, О.Д. Беляева^{1,2}, Е.Н. Гринева^{1,2}, Т.Л. Каронова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. В настоящее время активно обсуждается связь между патологией сердечно-сосудистой системы и повышением уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ), включая взаимосвязь между ПТГ и уровнем альдостерона.

Материалы и методы. В исследование включены 40 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с подтвержденным диагнозом ПГПТ. У всех больных определены лабораторные показатели (ПТГ, показатели кальций-фосфорного обмена, ренин и альдостерон плазмы), рассчитано альдостерон-рениновое соотношение (АРС) до и через 2 нед после паратиреоидэктомии.

Результаты. Хотя бы одним сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) страдали 60% пациентов, гипертоническая болезнь (ГБ) встречалась наиболее часто. Пациенты с ССЗ в сравнении с больными ПГПТ без ССЗ были старше (61 и 41 год соответственно; $p < 0,001$), а также имели более низкое АРС (1,78 и 5,42 соответственно; $p = 0,030$) и более высокий индекс массы тела (28,9 и 21,9 кг/м² соответственно; $p < 0,001$), а больные ПГПТ и ГБ в сравнении с пациентами с нормальным артериальным давлением были старше (63 и 41 год соответственно; $p < 0,001$), имели больший индекс массы тела (28,1 и 23,5 кг/м² соответственно; $p = 0,005$), более низкий показатель АРС (1,46 и 5,82 соответственно; $p = 0,001$), а также более высокие уровни ренина плазмы (109,2 и 20,3 пг/мл соответственно; $p = 0,007$) и общего кальция сыворотки крови (2,84 и 2,71 ммоль/л соответственно; $p = 0,041$). При корреляционном анализе установлено, что у больных ПГПТ и ССЗ концентрация альдостерона ассоциирована с уровнем суточной кальциурии ($r = 0,829$, $p = 0,042$), а у больных с манифестным ПГПТ и ССЗ уровень альдостерона коррелировал с уровнем ионизированного кальция ($r = -0,812$, $p = 0,05$). При сравнении показателей ренина, альдостерона и АРС до и через 2 нед после паратиреоидэктомии значимых различий не выявлено. Однако в послеоперационном периоде различий в уровне ренина и АРС среди больных ПГПТ и ГБ и без ГБ не обнаружено.

Заключение. В проведенном исследовании мы выявили более высокие уровни ренина плазмы и общего кальция сыворотки крови у пациентов с ПГПТ и ГБ по сравнению с пациентами с нормальным артериальным давлением. Также мы обнаружили связь между альдостероном в плазме и уровнями ионизированного кальция и кальция в суточной моче. Однако выявленные взаимосвязи показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и кальций-фосфорного обмена требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, гиперкальцемия, сердечно-сосудистая система

Для цитирования: Яневская Л.Г., Погосян К.А., Семенова А.Н., Черников Р.А., Бузанаков Д.М., Беляева О.Д., Гринева Е.Н., Каронова Т.Л. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы до и после хирургического лечения у больных первичным гиперпаратиреозом. Consilium Medicum. 2021;23(12):914–919. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201235

ORIGINAL ARTICLE

The activity of the renin-angiotensin-aldosterone system before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism

Liubov G. Yanevskaya^{✉1}, Karina A. Pogosyan¹, Alisa N. Semenova², Roman A. Chernikov³, Dmitrii M. Buzanakov³, Olga D. Belyaeva^{1,2}, Elena N. Grineva^{1,2}, Tatiana L. Karonova^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State University Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

✉Яневская Любовь Геннадьевна – врач-эндокринолог, мл. науч. сотр. НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии, аспирант каф. эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: fosterthefire@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2271-8139; SPIN-код: 1359-223

Погосян Карина Александровна – мл. науч. сотр. НИЛ нейро-эндокринных опухолей НИЦ персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: karina.a.pogosyan@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0628-0085; SPIN-код: 3977-7644

Семенова Алиса Николаевна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: foxberry451@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6570-6459; SPIN-код: 8835-5931

✉Liubov G. Yanevskaya – Graduate Student, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: fosterthefire@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2271-8139; SPIN code: 1359-223

Karina A. Pogosyan – Res. Assist., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: karina.a.pogosyan@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0628-0085; SPIN code: 3977-7644

Alisa N. Semenova – student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: foxberry451@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6570-6459; SPIN code: 8835-5931

Abstract

Background. The relationships between renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and elevated parathyroid hormone levels in primary hyperparathyroidism (PHPT) is being actively discussed. But the way how parathyroid hormone interacts with renin and aldosterone currently is not clear.

Materials and methods. Forty patients aged 18 to 70 years with a confirmed diagnosis of PHPT were involved in the study. All patients were tested for the main parameters of phosphorus-calcium metabolism and the RAAS parameters (plasma renin, plasma aldosterone) before and 2 weeks after parathyroidectomy.

Results. Sixty percent of patients had any cardiovascular disease (CVD) and hypertension was the most common. Patients CVD in comparison with patients without CVD were older (61 and 41 years, respectively; $p < 0.001$), had a higher body mass index (28.9 and 21.9 kg/m², respectively; $p < 0.001$) and had a lower aldosterone-to-renin ratio – ARR (1.78 and 5.42, respectively; $p = 0.030$). Patients with hypertension were older than patients with normal blood pressure (63 and 41 years, respectively; $p < 0.001$), had a higher body mass index (28.1 and 23.5 kg/m², respectively; $p = 0.005$), a lower ARR (1.46 and 5.82, respectively; $p = 0.001$), as well higher levels of plasma renin (109.2 and 20.3 pg/ml, respectively; $p = 0.007$) and serum total calcium (2.84 and 2.71 mmol/l, respectively; $p = 0.041$). Correlation analysis showed that in patients with PHPT and CVD, the concentration of aldosterone is associated with the level of 24-hour urinary calcium ($r = 0.829$, $p = 0.042$), and in patients with symptomatic PHPT and CVD, the level of aldosterone correlated with the level of ionized calcium ($r = -0.812$, $p = 0.05$). We found no significant differences between the levels of renin, aldosterone and ARR before and 2 weeks after parathyroidectomy. However, in the postoperative period, there were no differences in the levels of renin and ARR among patients with hypertension and without hypertension.

Conclusion. In our study we found that the levels of plasma renin and serum total calcium were higher in patients with PHPT and hypertension compared to patients with normal blood pressure. Also, we found the associations between plasma aldosterone and levels of ionized calcium and 24-hour urinary calcium. But the relationships between RAAS parameters and parameters of phosphorus-calcium metabolism need further investigations.

Keywords: primary hyperparathyroidism, renin-angiotensin-aldosterone system, hypercalcemia, cardiovascular system

For citation: Yanevskaya LG, Pogosian KA, Semenova AN, Chernikov RA, Buzanakov DM, Belyaeva OD, Grineva EN, Karonova TL. The activity of the renin-angiotensin-aldosterone system before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. Consilium Medicum. 2021;23(12):914–919. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201235

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является одной из наиболее частых причин гиперкальциемии [1], на 1 тыс. населения встречается от 1 до 21 случая ПГПТ [2]. Заболевание характеризуется гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) одной или несколькими околощитовидными железами (ОЩЖ) [3]. К клиническим проявлениям ПГПТ относятся поражения основных органов-мишеней ПТГ – костей, почек и верхних отделов желудочно-кишечного тракта [4, 5]. Однако в последнее время все чаще обсуждаются неклассические проявления ПГПТ, включая поражения нервной и сердечно-сосудистой системы (ССС).

В настоящее время активно изучается связь между патологией СССР и уровнем как ПТГ, так и кальция крови. Еще в 1985 г. M. Crass и соавт. описали эффект увеличения времени изометрического сокращения при введении больших доз ре-

комбинантного ПТГ, что позволило предположить наличие рецепторов к ПТГ в миокарде [6]. Наличие рецепторов ПТГ в СССР делает возможным его участие в нарушении моделирования сердца и сосудов в условиях его гиперпродукции [7]. Так, в исследовании S. Pilz и соавт. показано, что уровень ПТГ является стойким предиктором сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистой смертности у пациентов, перенесших эндоваскулярную ангиографию [8]. Похожие результаты получены и в исследовании H. Kato и соавт., где увеличение риска смертности от всех причин отмечалось у пациентов с более высоким уровнем ПТГ [9]. Кроме того, есть данные, которые указывают на ассоциацию между уровнем ПТГ и показателями артериального давления (АД) [10]. Такой эффект может быть связан в том числе с экспрессией рецепторов ПТГ в клетках клубочковой зоны коры надпочечников [11]. Альдостерон и альдостерон-рениновое

Черников Роман Анатольевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием эндокринологии и эндокринной хирургии, врач-хирург, онколог КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: yadd@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3001-664X; SPIN-код: 7093-1088

Бузанаков Дмитрий Михайлович – врач-хирург отд-ния эндокринологии и эндокринной хирургии, аспирант КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: dmitrybuzanakov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8350-8376

Беляева Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. НИЛ метаболического синдрома, проф. каф. внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», проф. каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: olgad.bel@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5349-2227; SPIN-код: 8836-4768

Гринева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии, дир. Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», проф. каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: grineva_e@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0042-7680; SPIN-код: 2703-0841

Каронова Татьяна Леонидовна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., рук. НИЛ клинической эндокринологии, проф. каф. эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», проф. каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: karonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1547-0123; SPIN-код: 3337-4071

Roman A. Chernikov – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University Pirogov Clinic of High Medical Technologies. E-mail: yadd@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3001-664X; SPIN code: 7093-1088

Dmitrii M. Buzanakov – Graduate Student, Saint Petersburg State University Pirogov Clinic of High Medical Technologies. E-mail: dmitrybuzanakov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8350-8376

Olga D. Belyaeva – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: olgad.bel@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5349-2227; SPIN code: 8836-4768

Elena N. Grineva – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: grineva_e@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0042-7680; SPIN code: 2703-0841

Tatiana L. Karonova – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1547-0123; SPIN code: 3337-4071

соотношение (АРС), как известно, – строгие предикторы возникновения сердечно-сосудистых катастроф. Сочетание факторов в виде повышения ПТГ и усиления активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может увеличивать их неблагоприятное воздействие на ССС.

С другой стороны, в нормальной ткани ОЩЖ и в их аденомах обнаружены рецепторы к ангиотензину II 1-го типа и минералокортикоидные рецепторы, что делает возможным стимуляцию продукции ПТГ при увеличении активности РААС [12]. Такие взаимодействия между гормонами прослеживаются в том числе у больных ПГПТ в сочетании с альдостеронизмом.

Дополнительно в литературе имеются единичные указания на тот факт, что нормализация уровня ПТГ после оперативного лечения ПГПТ приводит к снижению уровня альдостерона и регрессу изменений со стороны сердца и сосудов [13, 14], а у больных первичным альдостеронизмом при снижении концентрации альдостерона происходит нормализация продукции ПТГ [15–18].

Таким образом, взаимное влияние ПТГ и альдостерона как маркеров, участвующих в патогенезе ССЗ, представляется как научный, так и клинический интерес, но остается до конца не изученным, особенно в условиях ПГПТ.

Цель исследования – оценить активность РААС у больных с различными клиническими формами ПГПТ до и после хирургического лечения.

Материалы и методы

Пациенты. Проанализированы истории болезней 209 пациентов с подтвержденным лабораторным диагнозом ПГПТ, находившихся на обследовании в медицинских центрах Санкт-Петербурга в период с сентября 2019 по май 2021 г. В проспективное исследование включены 40 больных в возрасте от 18 до 70 лет. Клинико-анамнестические данные, показатели антропометрического обследования, а также результаты лабораторного и инструментального исследований оценены до и через 2 нед после селективной паратиреоидэктомии (ПТЭ). Диагноз ПГПТ больным устанавливался согласно имеющимся клиническим рекомендациям [4] с учетом уровня ПТГ, общего (Са_{общ}) и ионизированного (iCa) кальция, фосфора, альбумина крови, 25-гидроксивитамина D [25(ОН)D], суточной кальциурии, креатинина крови и данных расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ).

Критериями исключения являлись семейные формы ПГПТ, семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, синдром множественной эндокринной неоплазии, хронические заболевания в фазе декомпенсации или тяжелой степени выраженности, некомпенсированный гипо- и гипертиреоз, неконтролируемая артериальная гипертензия (АД ≥ 150/90 мм рт. ст.), наличие в анамнезе кардиомиопатии, гемодинамически значимых врожденных или приобретенных пороков сердца, миокардитов, хронической сердечной недостаточности II–IV функционального класса (ФК) по NYHA и/или 2а, 2б и 3-й стадии, ишемическая болезнь сердца (ИБС), проявляющаяся в виде стенокардии напряжения выше II ФК, ранее перенесенные сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии), наличие аортокоронарного шунтирования и эндоваскулярной ангиопластики в анамнезе, персистирующая или постоянная форма фибрилляции предсердий, патология почек со снижением СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м², пациенты на перитонеальном диализе или гемодиализе, беременность и лактация и прием глюкокортикоидов.

Показания к ПТЭ определены у всех 40 пациентов, включенных в исследование, однако оперативное лечение в период наблюдений проведено только 36 пациентам. От ПТЭ отказались 4 больных, они получали медикаментозную терапию, направленную на нормализацию уровня кальция.

Таблица 1. Общая характеристика больных ПГПТ

Параметры	Абс. (%)
Возраст, лет	58 [47; 63]*
Возраст старше 55 лет	24 (60)
Пол (женский/мужской)	39 (97,5)/1
ИМТ, кг/м ² (норма 18,5–24,9)	26,8 [21,9; 30,8]*
ССЗ	24 (60)
ГБ	21 (52,5)
ИБС	2 (5)
Нарушения проводимости	6 (15)
Нарушения ритма	3 (7,5)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	4 (10)
Нарушения углеводного обмена	6 (15)
НТГ	3 (7,5)
СД 2	3 (7,5)
Повышенная масса тела	25 (62)
Избыточная масса тела	16 (40)
Ожирение 1-й степени	6 (15)
Ожирение 2-й степени	3 (7,5)
Прием медикаментозной терапии, влияющей на РААС	21 (52,5)
ИАПФ и БРА	13 (32,5)
Петлевые диуретики	4 (10)
ИАПФ/БРА + диуретики	4 (10)

Примечание. НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II. *Ме [25Q; 75Q].

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании. Все процедуры проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Лабораторные тесты. Биохимические параметры [Са_{общ} (2,15–2,65 ммоль/л), iCa (1,11–1,32 ммоль/л), фосфор (0,81–1,45 ммоль/л), суточная кальциурия (2,5–7,5 ммоль/л), креатинин (53,0–97,0 мкмоль/л), щелочная фосфатаза (<105 Ед/л)] были оценены с помощью анализатора Architect c8000 (Abbott Laboratories). Интактный ПТГ (15,0–65,0 пг/мл) определен с помощью иммунохемилюминесцентного метода (ECLIA, Cobas, Roche Diagnostics GmbH). Уровень 25(ОН)D (30–100 нг/мл) определен иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Architect i2000SR (Abbott Laboratories). Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов за нормальный уровень обеспеченности принимают значения 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл. Показатель СКФ рассчитан по формуле MDRD. Концентрация ренина (2,14–61,83 пг/мл) и альдостерона (13,37–233,55 пг/мл) плазмы крови определялись методом иммуноферментного анализа (ELISA, DRG Instruments GmbH). Интервал 0,52–37,83 был принят за референтные значения АРС.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ SPSS версии 28.0.0 (IBM, NY, USA). Большинство параметров имело ненормальное распределение, в связи с чем для анализа использованы непараметрические критерии. Количественные параметры описаны с помощью медианы (Ме) и 25, 75-го квартилей. Для сравнения количественных параметров среди групп пациентов использован критерий Манна–Уитни. Уровень значимости считался статистически достоверным при $p < 0,05$. Дискретные показатели сравнивались с помощью критерия χ^2 (для бинарных показателей применен точный критерий Фишера). Сравнительный анализ данных до и после ПТЭ проводился с использованием критерия Вилкоксона, корреляционный анализ – по методу Спирмена.

Таблица 2. Исходные биохимические показатели больных ПГПТ

Параметры	Me [25Q; 75Q]	Нормальные значения
ПТГ, пг/мл	185,0 [122,9; 285,3]	15,0–65,0
iCa, ммоль/л	1,43 [1,37; 1,47]	1,11–1,32
Са _{общ} , ммоль/л	2,79 [2,65; 2,97]	2,15–2,55
Альбумин, г/л	44,8 [40,8; 48,1]	34–48
Са, скорректированный на альбумин, ммоль/л	2,78 [2,59; 3,02]	2,15–2,55
Фосфор, ммоль/л	0,90 [0,79; 1,04]	0,81–1,45
Щелочная фосфатаза, Ед/л	101,8 [66,7; 130,3]	<105,0
Суточная кальциурия, ммоль/сут	6,2 [5,0; 9,1]	2,5–7,5
Креатинин, мкмоль/л	66,5 [62,0; 76,3]	50,0–97,0
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	84 [70; 91]	>90
25(ОН)D, нг/мл	25,0 [14,8; 36,5]	30,0–100,0
Ренин, пг/мл	34,9 [16,8; 68,6]	2,14–61,83
Альдостерон, пг/мл	109,6 [63,1; 163,4]	13,37–233,55
АРС	3,33 [1,44; 7,27]	0,52–37,83

Результаты

В исследование включены 40 человек: 1 мужчина и 39 женщин. Возраст пациентов варьировал от 22 до 70 лет, медиана возраста составила 58 лет, при этом 60% пациентов были старше 55 лет. Основные характеристики включенных в исследование больных ПГПТ представлены в табл. 1, 2.

Анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных больных показал, что клинически ПГПТ был представлен как в виде манифестной формы, так и в виде асимптомного течения заболевания. Манифестным ПГПТ считался при наличии клинических проявлений со стороны костной системы (фиброзно-костозный остеоит, патологические переломы), наличие кальцификации тканей (преимущественно нефрокальциноз/нефролитиаз), а также эрозивных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, выявленных в стадии обострения на момент постановки диагноза. Манифестный ПГПТ диагностирован у 26 (60%) больных, в то время как асимптомный вариант течения ПГПТ встречался у 14 (40%) пациентов. Манифестный ПГПТ был представлен преимущественно поражением почек (в 92% случаев) в виде нефролитиаза (21 человек, 87,5%). У 1 пациента выявлен нефрокальциноз (4,2%), а у 2 – комбинация нефролитиаза и нефрокальциноза (8,3%). Поражение скелета всегда встречалось в рамках смешанной (костная + почечная) формы (6 пациентов, 23,1%) и проявлялось в виде патологических переломов (3 человека) или фиброзно-костозного остеоита (3 человека). Кроме того, у 1 больного ПГПТ манифестировал в виде рецидивирующего сиалолитиаза (3,8%). Исходные биохимические показатели больных ПГПТ, включенных в исследование, см. в табл. 2.

При сравнении больных с манифестным и асимптомным вариантом течения ПГПТ были отмечены более низкие показатели массы тела и индекс массы тела (ИМТ) у лиц с клиническим течением ПГПТ (55 и 67 кг соответственно; $p=0,03$; 25,4 и 29,9 кг/м² соответственно; $p=0,013$) и отсутствие достоверных различий в лабораторных показателях.

При корреляционном анализе по Спирмену выявлены ожидаемые связи ПТГ с размерами образования ОЩЖ, уровнем Са_{общ} и фосфора крови, однако связей между уровнем ренина, альдостерона, АРС и показателями кальций-фосфорного обмена вне выявлено.

Нами установлено, что у 23 из 40 больных ПГПТ обнаружены ССЗ, а именно: у 21 больного имелась гипертоническая болезнь (ГБ), у 2 – ИБС в виде стенокардии напряжения I ФК (1 человек) и II ФК (1 человек). У 6 выявлены нарушения проводимости, из которых в 5 случаях наблюдалась транзитная атриовентрикулярная блокада

Таблица 3. Характеристика больных ПГПТ в зависимости от наличия или отсутствия ССЗ

Параметры	Me [25Q; 75Q]		p
	ССЗ (+), n=23	ССЗ (-), n=17	
Возраст, лет	41 [61; 66]	41 [33; 57]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	28,9 [26,7; 33,3]	21,9 [18,5; 26,0]	<0,001
Нарушение углеводного обмена, абс. (%)	6 (26)	–	0,074
Размер аденомы, см	1,5 [1,1; 2,3]	1,5 [1,2; 2,1]	0,83
Са _{общ} , ммоль/л	2,81 [2,72; 2,98]	2,76 [2,63; 2,90]	0,42
iCa, ммоль/л	1,42 [1,36; 1,47]	1,44 [1,38; 1,49]	0,56
Са, скорректированный на альбумин, ммоль/л	2,86 [2,56; 3,06]	2,72 [2,57; 3,07]	0,63
Фосфор, ммоль/л	0,88 [0,79; 1,00]	0,98 [0,76; 1,10]	0,56
Щелочная фосфатаза, Ед/л	106,1 [68,0; 156,5]	88,9 [56,7; 119,8]	0,20
Суточная кальциурия, ммоль/сут	6,5 [4,3; 11,0]	6,0 [5,2; 7,6]	0,78
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	85,0 [75,0; 88,9]	82,0 [66,0; 102,0]	0,83
Интактный ПТГ, пг/мл	169,1 [121,9; 270,6]	224,1 [116,2; 300,0]	0,71
25(ОН)D, нг/мл	31,0 [18,3; 42,3]	22,6 [13,1; 28,7]	0,12
Ренин, пг/мл	45,2 [21,1; 128,0]	21,1 [11,1; 51,8]	0,08
Альдостерон, пг/мл	85,1 [61,5; 148,9]	125,6 [94,0; 166,7]	0,28
АРС	1,78 [1,21; 4,90]	5,42 [3,01; 10,49]	0,030

1-й степени и в 1 случае – синдром слабости синусового узла в виде синоатриальной блокады. Нарушения ритма выявлены у 3 пациентов, а у 4 диагностирован атеросклероз брахиоцефальных артерий. Обнаружено, что встречаемость ССЗ не зависела от варианта течения ПГПТ в исследованной группе больных.

Больные ПГПТ с наличием ССЗ и без сопоставлены друг с другом. Установлено, что пациенты с имеющимися ССЗ были старше пациентов без них (61 и 41 год соответственно; $p<0,001$), а также имели более низкое значение АРС (1,78 и 5,42 соответственно; $p=0,030$) и более высокий показатель ИМТ (28,9 и 21,9 кг/м² соответственно; $p<0,001$). Медиана уровня ренина плазмы у пациентов с ССЗ составила 45,2 пг/мл, тогда как у пациентов без ССЗ – 21,1 пг/мл, однако различие являлось статистически незначимым ($p=0,08$). Другие исследуемые параметры, включая ПТГ, значимо не различались между группами (табл. 3). Стоит отметить, что среди пациентов с ССЗ нарушения углеводного обмена встречались в 26% случаев, тогда как у всех пациентов без ССЗ уровень гликемии был в норме, однако при проведении статистического анализа данное различие было незначительным ($p=0,074$).

При проведении корреляционного анализа среди больных с патологией ССС выявлена сильная ассоциация уровня альдостерона с уровнем суточной кальциурии ($r=0,829$, $p=0,042$), а в группе больных с манифестным ПГПТ и ССЗ – уровня альдостерона с уровнем iCa ($r=-0,812$, $p=0,05$).

Учитывая, что ГБ была наиболее частой патологией со стороны ССС у больных ПГПТ, нами проанализированы изучаемые параметры в зависимости от уровня АД. Установлено, что возраст больных ПГПТ с ГБ оказался выше (63 и 41 год соответственно; $p<0,001$) и ИМТ больше (28,1 и 23,5 кг/м² соответственно; $p=0,005$), чем у лиц с нормальным значением АД. Также для больных артериальной гипертензией был характерен более высокий уровень ренина плазмы (109,2 и 20,3 пг/мл соответственно; $p=0,007$) и, следовательно, более низкий показатель АРС (1,46 и 5,82 соответственно; $p=0,001$), а также более высокий уровень Са_{общ} (2,84 и 2,71 ммоль/л соответственно; $p=0,041$). Необходимо отметить, что большинство больных ПГПТ с ГБ

получали медикаментозную терапию, влияющую на РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ или сартаны – 13 человек, диуретики – 4 человека, комбинация ИАПФ/сартанов и мочегонных – 4 человека), и показатели как кальций-фосфорного обмена, так и состояния РААС оценивались на фоне антигипертензивной терапии.

В настоящее время у 17 больных ПГПТ через 2 нед после ПТЭ выполнен анализ активности РААС, из них 9 – пациенты с ПГПТ и ГБ. Из 36 прооперированных больных у 4 сохранялся повышенный уровень ПТГ с последующей нормализацией показателя на фоне терапии препаратами витамина D. Данные этих больных не учитывались при анализе. Нами не выявлено изменений в активности РААС у больных после ПТЭ, несмотря на нормализацию уровня кальция и ПТГ крови (табл. 4).

Как видно из представленных данных, у больных ПГПТ и ГБ после селективной ПТЭ наблюдалась нормализация уровня кальция, ПТГ крови, однако параметры активности РААС остались прежними по сравнению с исходными данными. Эти показатели не изменялись как в группе больных ГБ, так и у пациентов с ПГПТ с нормальным значением АД (ренин – 22,7 и 13,4 пг/мл соответственно; $p=0,83$; АРС – 6,09 и 2,23 соответственно; $p=0,62$).

Обсуждение

Вопрос о взаимодействии между уровнем ПТГ и активностью РААС у больных ПГПТ до настоящего времени остается весьма дискуссионным. Принимая во внимание тот факт, что как ПТГ, так и активация РААС по отдельности принимают участие в нарушении моделирования сердца и сосудов, оценка возможности активации РААС в условиях повышенного уровня ПТГ представляет научный и практический интерес.

По данным некоторых исследований, избыточная концентрация ПТГ оказывает стимулирующее влияние на активность РААС. Существование такого эффекта может быть объяснено наличием рецепторов к ПТГ в клетках клубочковой зоны коры надпочечников [11]. Так, результаты исследования, проведенного J. Rosenberg и соавт. [19], продемонстрировали повышение выработки альдостерона под влиянием ПТГ. Вместе с тем исследование G. Bernini и соавт. [20] выявило существование положительной связи между концентрацией ренина, но не альдостерона, и ПТГ крови. В то же время применение рекомбинантного ПТГ (1–34) в исследовании Q. Hu и соавт. [21] у женщин с постменопаузальным остеопорозом без ПГПТ не приводило к изменению уровня альдостерона, но было ассоциировано с повышением концентрации ренина в течение 48 нед лечения. Дополнительно авторами установлена отрицательная корреляционная связь между альдостероном и Т-критерием поясничного отдела позвоночника и шейки бедра. В то же время, по данным похожего исследования, внутривенная инфузия рекомбинантного ПТГ (1–34) приводила к повышению экскреции метаболитов альдостерона с мочой при отсутствии изменений со стороны ренина [22].

В литературе встречаются публикации и об обратном влиянии, а именно альдостерона на уровень ПТГ. Так, согласно исследованию J. Brown и соавт. [12] при инфузии ангиотензина II пациентам с ПГПТ и без него имело место резкое повышение уровня ПТГ, тогда как прием каптоприла возвращал значение ПТГ практически к исходным. Однако инфузия альдостерона такого эффекта не имела, и уровень ПТГ не изменялся. Авторами высказано предположение, что альдостерон может влиять на уровень ПТГ в долгосрочной перспективе.

Таким образом, учитывая описанные взаимосвязи, логично предположить, что у больных ПГПТ в условиях избыточной продукции ПТГ можно наблюдать повышение активности РААС, длительное существование которой,

Таблица 4. Показатели кальций-фосфорного обмена и активности РААС до и после ПТЭ у больных ПГПТ и ГБ (n=9)

Параметры	Ме [25Q; 75Q]		P
	до ПТЭ	после ПТЭ	
ПТГ, пг/мл	201,0 [136; 312,0]	40,3 [15,1; 57,1]	<0,001
Ca _{общ} , ммоль/л	2,84 [2,72; 3,01]	2,30 [2,22; 2,35]	<0,001
iCa, ммоль/л	1,44 [1,36; 1,50]	1,28 [1,20; 1,30]	0,003
Ренин, пг/мл	109,2 [36,1; 128]	22,7 [8,93; 70,4]	0,28
Альдостерон, пг/мл	85,8 [62,3; 179,1]	106,9 [58,6; 147,9]	0,59
АРС	1,46 [1,00; 2,17]	6,09 [1,74; 9,76]	0,91

как известно, может в свою очередь оказывать негативное влияние на показатели АД и параметры ремоделирования ССС. Так, результаты проведенных исследований демонстрируют положительную связь между ПТГ и уровнем альдостерона плазмы крови [23]. В других же исследованиях указывают на наличие положительной корреляции между уровнем ПТГ и концентрацией ренина плазмы крови [20]. Однако в литературе имеются результаты исследований, не выявившие таких взаимосвязей [20].

В настоящем исследовании связи между уровнем ПТГ и показателями активности РААС, включая уровень ренина, альдостерона и АРС, не установлено, что согласуется с имеющимися в литературе данными [24]. В то же время в группе пациентов с патологией ССС отмечена корреляционная связь между уровнем альдостерона и уровнем суточной кальциурии, что согласуется с данным V. Chhokar и соавт. [25]. При анализе активности РААС было установлено, что для больных ПГПТ и ГБ характерны более высокий ИМТ, уровень кальция, более высокий уровень ренина и, соответственно, более низкий уровень АРС. Полученные результаты могут свидетельствовать о влиянии скорее высокого уровня кальция, чем самого ПТГ, на продукцию ренина, что согласуется с данными литературы [25–27].

Анализ активности РААС после ПТЭ у включенных в наше исследование больных ПГПТ не выявил значимых изменений по сравнению с исходными данными. Схожие результаты получены в исследовании G. Bernini и соавт. [20], где уровень ренина плазмы крови и концентрация альдостерона мочи не изменялись в послеоперационном периоде. Однако стоит отметить, что в указанном исследовании до ПТЭ имела место положительная корреляция уровня ренина с ПТГ, которая исчезла после оперативного лечения. Также в исследовании A. Salahudeen и соавт. показано, что уровни альдостерона и ренина плазмы не были связаны ни с одним показателем кальций-фосфорного обмена и не изменялись после хирургического лечения ПГПТ [24]. Другие же авторы, напротив, сообщают о снижении уровня альдостерона, а также уровня ангиотензина II в раннем послеоперационном периоде у больных ПГПТ [13, 14, 28, 29]. В подтверждение этому можно привести результаты, полученные Е.А. Добревой и соавт. [28], которые установили снижение уровня альдостерона в раннем послеоперационном периоде у больных без терапии препаратами ИАПФ или сартанами. Однако при контроле показателей РААС через 12 мес авторами отмечено даже повышение уровня ренина и АРС по сравнению с исходными значениями. Такие неоднозначные результаты, вероятно, могут быть объяснены исходным наличием артериальной гипертензии у больных и терапией, влияющей на активность РААС. Учитывая имеющиеся в литературе противоречия, становится очевидной необходимость проведения дальнейших проспективных исследований с включением большего количества больных ПГПТ.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Написание текста рукописи – Л.Г. Яневская, К.А. Погосян, Р.А. Черников, Д.М. Бузанаков, Е.Н. Гринева, Т.Л. Каронова, О.Д. Беляева; обзор публикаций по теме статьи – А.Н. Семенова.

Authors' contribution. Writing the text of the manuscript – L.G. Yanevskaya, K.A. Pogolian, R.A. Chernikov, D.M. Buzanakov, E.N. Grineva, T.L. Karonova, O.D. Belyaeva; review of publications on the topic of the article – A.N. Semenova.

Ограничения. Основными ограничениями исследования являются небольшой объем выборки, а также наличие в настоящее время неполных лабораторных данных, выполненных в послеоперационном периоде. Не исключаем, что увеличение выборки больных и исследований по оценке активности РААС у больных ПГПТ могут сказаться на дальнейших результатах.

Limitations. The major limitations of the study are the small sample size, as well as incomplete laboratory data performed in the postoperative period. We do not rule out that increasing patients sample size and further RAAS activity evaluation in PHPT patients may affect final results.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор №075-15-2020-901).

Source of funding. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (contract No. 075-15-2020-901).

Литература/References

- Bollerslev J, Pretorius M, Heck A. Parathyroid hormone independent hypercalcemia in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):621-38. DOI:10.1016/j.beem.2018.06.005
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009;374(9684):145-58. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60507-9
- Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16033. DOI:10.1038/nrdp.2016.33
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(6):40-77 [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(6):40-77 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201662640-77
- Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959-68. DOI:10.1001/jamasurg.2016.2310
- Crass MF 3rd, Moore PL, Strickland ML, et al. Cardiovascular responses to parathyroid hormone. *Am J Physiol.* 1985;249(2 Pt 1):E187-94. DOI:10.1152/ajpendo.1985.249.2.E187
- McMahon DJ, Carrelli A, Palmeri N, et al. Effect of Parathyroidectomy Upon Left Ventricular Mass in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4399-407. DOI:10.1210/jc.2015-3202
- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J.* 2010;31(13):1591-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehq109
- Kato H, Ito N, Makita N, et al. Association of Serum Parathyroid Hormone Levels with All-cause and Cause-Specific Mortality Among U.S. Adults. *Endocr Pract.* 2021;S1530-891X(21)01233-7. DOI:10.1016/j.eprac.2021.09.005
- Van Ballegoijen AJ, Kestenbaum B, Sachs MC, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with incident hypertension: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1214-22. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.012
- Ureña P, Kong XF, Abou-Samra AB, et al. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. *Endocrinology.* 1993;133(2):617-23. DOI:10.1210/endo.133.2.8393771
- Brown JM, Williams JS, Luther JM, et al. Human interventions to characterize novel relationships between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone. *Hypertension.* 2014;63(2):273-80. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01910
- Rosa J, Raska I Jr, Wichterle D, et al. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *Hypertens Res.* 2011;34(3):296-300. DOI:10.1038/hr.2010.232
- Nainby-Luxmoore JC, Langford HG, Nelson NC, et al. A case-comparison study of hypertension and hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(2):303-6. DOI:10.1210/jcem-55-2-303
- Zhou D, Liu M, Yan Z. Primary aldosteronism complicated by hyperparathyroidism: report of one case and literature review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019;12(8):3096-101.
- Maniero C, Fassina A, Seccia TM, et al. Mild hyperparathyroidism: a novel surgically correctable feature of primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2012;30(2):390-5. DOI:10.1097/HJH.0b013e32834f0451
- Shi S, Lu C, Tian H, et al. Primary Aldosteronism and Bone Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:574151. DOI:10.3389/fendo.2020.574151
- Pilz S, Kienreich K, Drechsler C, et al. Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: cross-sectional and interventional data from the GEOH study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):E75-9. DOI:10.1210/jc.2011-2183
- Rosenberg J, Pines M, Hurwitz S. Stimulation of chick adrenal steroidogenesis by avian parathyroid hormone. *J Endocrinol.* 1988;116(1):91-5. DOI:10.1677/joe.0.1160091
- Bernini G, Moretti A, Lonzi S, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Metabolism.* 1999;48(3):298-300. DOI:10.1016/S0026-0495(99)90075-6
- Hu Q, Liao K, Zhang L, et al. Effects of anti-osteoporosis therapy on plasma aldosterone and renin. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020;21(2):1470320320928874. DOI:10.1177/1470320320928874
- Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens.* 1986;2(4):360-70.
- Brunaud L, Germain A, Zarnegar R, et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2009;146(6):1035-41. DOI:10.1016/j.surg.2009.09.041
- Salahudeen AK, Thomas TH, Sellars L, et al. Hypertension and renal dysfunction in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. *Clin Sci (Lond).* 1989;76(3):289-96. DOI:10.1042/cs0760289
- Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Loss of bone minerals and strength in rats with aldosteronism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(5):H2023-6. DOI:10.1152/ajpheart.00477.2004
- Iwao H, Abe Y, Yamamoto K. Effect of intrarenal arterial infusion of calcium on renin release in dogs. *Jpn J Pharmacol.* 1974;24(3):482-4. DOI:10.1254/jjp.24.482
- Atchison DK, Beierwaltes WH. The influence of extracellular and intracellular calcium on the secretion of renin. *Pflügers Arch.* 2013;465(1):59-69. DOI:10.1007/s00424-012-1107-x
- Добрева Е.А., Бибик Е.Е., Еремкина А.К., и др. Динамика параметров ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза. *Терапевтический архив.* 2020;92(10):63-9 [Dobrova EA, Bibik EE, Eremkina AK, et al. Dynamic changes of renin-angiotensin-aldosterone system parameters after surgery of primary hyperparathyroidism. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(10):63-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.10.000725
- Pacifici R, Perry HM 3rd, Shieber W, et al. Adrenal responses to subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int.* 1987;41(3):119-23. DOI:10.1007/BF02563790

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Клиническая эквивалентность генериков и оригинальных препаратов, применяемых в кардиологии: что нам известно?

М.В. Леонова✉

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», Москва, Россия

Аннотация

Проблема использования генериков в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями актуальна не одно десятилетие. Обеспокоенность врачей, фармацевтов и пациентов не уменьшается в связи с постоянным ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в мире. По данным систематического обзора 186 публикаций, врачи выявили озабоченность по поводу качества, надежности и возможности замены оригинальных лекарственных средств; фармацевты показали наивысшую степень одобрения генериков. Было выявлено недоверие пациентов к генерикам, вызванное недостатком информации, опасениями относительно упаковки, наличием негативного опыта замены оригинального препарата. В трех метаанализах проведено сравнение генерических и оригинальных препаратов кардиоваскулярных групп по эффективности и безопасности. В метаанализе 2008 г. (47 исследований, 9 классов кардиоваскулярных препаратов) оценено влияние на мягкие исходы, в метаанализе 2016 г. (74 исследования, 7 классов препаратов) оценены еще и побочные эффекты. Совокупный эффект выявил небольшую и недостоверную разницу, что указывало на отсутствие превосходства оригинальных препаратов над генериками; не было выявлено различий по частоте и выраженности побочных эффектов между генериками и оригинальными препаратами. В метаанализе 2020 г. (72 исследования, 9 классов препаратов) проведена оценка частоты обращения в стационары (включая консультации в отделении неотложной помощи, госпитализацию) и выявлено достоверное увеличение риска для генериков по любой причине (на 14%), но не по сердечно-сосудистым заболеваниям. Обзор 8 когортных исследований по оценке антигипертензивных препаратов по отдаленным сердечно-сосудистым исходам, длительности удержания на терапии и эффекту замены не выявил существенных различий между генериками и брендами. В систематическом обзоре исследований по сравнению варфарина и генериков не выявлено достоверных различий по показателю международного нормализованного отношения и частоте тромбозомболических и геморрагических осложнений; однако в одном исследовании частота посещений больниц была на 10% выше для генериков. В систематическом обзоре исследований по сравнению клопидогрела и генериков показана сопоставимость препаратов для основных сердечно-сосудистых событий и смертности. Обзор 5 когортных исследований по оценке оригинальных статинов и генериков показал сопоставимость по частоте общей смертности и главных сердечно-сосудистых событий, кроме одного исследования с противоположными результатами. Метаанализы и крупные наблюдательные исследования свидетельствуют, что генерики имеют не худшую эффективность, иногда даже превосходят таковую оригинальных препаратов и могут оправданно применяться в клинической практике.

Ключевые слова: кардиоваскулярные препараты, генерики, метаанализы, когортные исследования, эквивалентность, мягкие исходы, отдаленные исходы

Для цитирования: Леонова М.В. Клиническая эквивалентность генериков и оригинальных препаратов, применяемых в кардиологии: что нам известно? Consilium Medicum. 2021;23(12):920–927. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201290

REVIEW

Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiology: what do we know?

Marina V. Leonova✉

Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists", Moscow, Russia

Abstract

The problem of using generics in the treatment of patients with cardiovascular diseases remains relevant for more than a decade. The concern of doctors, pharmacists and patients is not diminishing with the constant rise in cardiovascular morbidity and mortality worldwide. Based on a systematic review of 186 publications, physicians identified concerns about the quality, reliability and replaceability of original drugs; pharmacists have shown the highest level of generic approval. Patients' distrust of generics was revealed, caused by a lack of information, concerns about packaging, and negative experience of replacing the original drug. Three meta-analyses compared generic and original drugs of cardiovascular groups in terms of efficacy and safety. A 2008 meta-analysis (47 studies, 9 classes of cardiovascular drugs) assessed the effect on mild outcomes, a 2016 meta-analysis (74 studies, 7 classes of drugs) also assessed side effects. The cumulative effect revealed a small and nonsignificant difference, which indicated that there was no superiority of original drugs over generics; there were no differences in the frequency and severity of side effects between generics and original drugs. A 2020 meta-analysis (72 studies, 9 drug classes) assessed the frequency of hospital admissions (including emergency department consultations, hospitalizations) and found a significant increase in the risk for generics for any reason (14%), but not for cardiac vascular diseases. A review of 8 cohort studies evaluating antihypertensive drugs for long-term cardiovascular outcomes, duration of retention, and substitution effect did not find significant differences between

К генерикам относятся лекарственные средства (ЛС), у которых истек срок действия оригинального патента и которые теперь могут выпускаться другими производителями. Применяется также термин «непатентованный лекарственный препарат» в соответствии с определением

Всемирной организации здравоохранения; он означает фармацевтический продукт, который предназначен для взаимозаменяемости с инновационным (оригинальным) препаратом и продается после истечения срока действия патента [1]. Другие определения генериков могут немного

Информация об авторе / Information about the author

✉ Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клин. фармаколог, член Московского регионального отделения МОО АКФ. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

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

generics and brands. In a systematic review of studies comparing warfarin and generics, there were no significant differences in international normalized ratio and the incidence of thromboembolic and hemorrhagic complications; however, in one study, the frequency of hospital visits was 10% higher for generics. A systematic review of studies comparing clopidogrel versus generics shows drug comparability for major cardiovascular events and mortality. A review of 5 cohort studies evaluating originator statins and generics showed comparable rates of all-cause mortality and major cardiovascular events, except for one study with conflicting results. Meta-analyses and large observational studies indicate that generics are not the worst efficacy, sometimes even surpass that of original drugs and can be justifiably used in clinical practice.

Keywords: cardiovascular drugs, generics, meta-analyses, cohort studies, equivalence, mild outcomes, long-term outcomes

For citation: Leonova MV. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiology: what do we know? Consilium Medicum. 2021;23(12):920–927. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201290

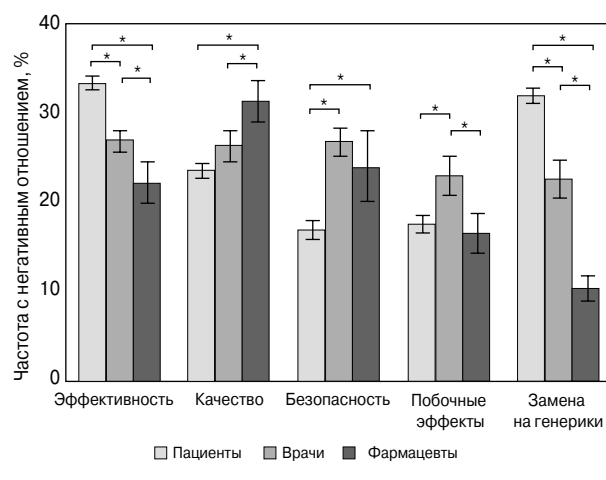
отличаться, например, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США определяет генерик как «лекарственный продукт, который сопоставим с лекарственным препаратом, внесенным в список торговых марок/эталонов, по лекарственной форме, силе действия, способу введения, качественным и рабочим характеристикам и предполагаемому использованию» [2]; определение Европейского агентства по ЛС: «Генерик – это лекарство, которое разработано так же, как и лекарство, которое уже было разрешено (“эталонное лекарство”). Генерик содержит то же самое действующее вещество, что и референсный оригинальный лекарственный препарат, и используется в той же дозе для лечения того же заболевания. Однако торговое наименование лекарства, его внешний вид (например, цвет или форма) и упаковка могут отличаться от таковых у эталонного лекарства» [3].

Генерики играют важную роль – они служат мерой сдерживания затрат и экономии средств в системе здравоохранения [4], поскольку генерики обычно дешевле, чем их патентованные аналоги, и помогают сэкономить от 9 до 89% цены после потери патента на оригинальный препарат [5]. Многочисленные причины снижения цены на генерики, включая отсутствие необходимости возмещать затраты на исследования и разработку, давление со стороны плательщиков, рыночную конкуренцию [6].

Общим требованием для доказательства эквивалентности генерика оригинальному препарату является биоэквивалентность, которая устанавливается на основе сравнения показателей максимальной концентрации ЛС в сыворотке, времени до достижения максимальной концентрации или площади под кривой «концентрация–время» (AUC) [2]. Органы здравоохранения регулируют стандарты биоэквивалентности для генерических препаратов путем сравнительных исследований биодоступности. Известно и принято, что некоторые параметры биодоступности генериков могут отличаться до 20% по сравнению с исходным референсным препаратом. Это различие может потенциально объяснить низкую эффективность у пациентов, перешедших на прием генериков.

В профессиональных и непрофессиональных сообществах часто обсуждаются вопросы эквивалентности генериков и высказываются сомнения относительно их качества и соответствия оригинальным ЛС, что также нашло отражение в ряде исследований и систематических обзоров по изучению мнений и отношений к непатентованным лекарствам. По данным наиболее крупного систематического обзора 186 публикаций (за период с 2003 по 2014 г.), оценивающих мнения врачей, фармацевтов и пациентов, мнение врачей о применении генериков является приемлемым в клинической практике, но вместе с тем врачи испытывают озабоченность по поводу качества, надежности и возможности замены оригинальных ЛС [7]. В отличие от врачей фармацевты продемонстрировали наивысшую степень положительного мнения и одобрения генерических препаратов, что было связано с большей уверенностью в качестве, эффективности, безопасности генериков, и поддерживали их применение в своей практической деятельности. Однако фармацевты выразили обеспокоенность относительно понимания пациентами безопасности непатентованных лекарств и соблюдения режима применения и показали

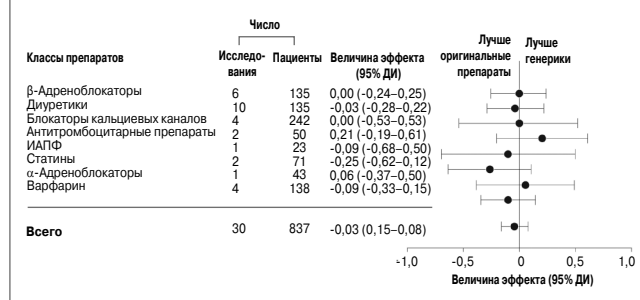
Рис. 1. Частота сообщений о негативном отношении к генерикам, их эффективности, качеству, безопасности, побочным эффектам и замене среди пациентов, врачей и фармацевтов (адаптировано из [9]).



готовность информирования пациентов и вовлечения их в процесс принятия решений относительно выбора генерических препаратов. В то же время в исследованиях, ориентированных на пациентов, по сравнению с мнением специалистов здравоохранения было выявлено недоверие пациентов к генерическим лекарствам, вызванное предоставлением плохой или непонятной информации, опасениями относительно упаковки или внешнего вида препарата, трудностями, связанными с приверженностью лечению генериком, а также наличием негативного опыта после замены оригинального препарата на генерический. Со временем восприятие пациентами генериков улучшается, что связано с постоянной потребностью в эффективной информации, которая должна быть доведена до потребителей, и с тем, что специалисты в области здравоохранения должны находить время, чтобы дать четкое представление об эквивалентности генерических препаратов. Вместе с тем во всех трех когортах мнения о генериках и доверие к ним с годами улучшаются по мере предоставления информации [8].

В другом крупном систематическом обзоре, включавшем 52 публикации (за период с 1987 по 2015 г.), оценка мнения врачей, фармацевтов и непрофессионалов (пациентов) о генерических препаратах нашла количественное выражение [9]. Так, большая часть (до 40%) пациентов, врачей и фармацевтов выразили отрицательное отношение к генерикам (рис. 1). Пациенты значительно чаще считали генерики менее эффективными, чем оригинальные лекарства, по сравнению с врачами и фармацевтами (35,6, 28,7, 23,6% соответственно; $p < 0,0001$). Фармацевты значительно чаще, чем врачи (33,4% против 28,0%; $p = 0,0006$) и непрофессионалы (25,1%; $p < 0,0001$), считали генерики препаратами более низкого качества по сравнению с оригинальными препаратами. Врачи считали, что генерики вызывают больше побочных эффектов (от 22,2 до 26,9%), по сравнению с фармацевтами (от 15,3 до 20,1%) и непрофессионалами (24,4, 17,6, 18,8% соответственно; $p < 0,0001$). Врачи и фармацевты имели

Рис. 2. Результаты метаанализа исследований, сравнивающих генерические и оригинальные препараты, используемые при сердечно-сосудистых заболеваниях (адаптировано из [10]).



значительно больше опасений относительно безопасности генериков, чем непрофессионалы (28,5, 25,4, 18,0%; $p \leq 0,0002$). Большая часть пациентов отрицательно относились к замене оригинальных препаратов генериками (по сравнению с врачами и фармацевтами – 34,0, 24,1, 11,0%; $p < 0,0001$). Показатели негативного восприятия генериков существенно не менялись с течением времени среди населения в целом и врачей, но имели тенденцию к снижению среди фармацевтов ($p = 0,034$).

Таким образом, применение генериков в клинической практике имеет определенные проблемы как со стороны профессионального сообщества, так и со стороны основных потребителей – пациентов. Кроме того, эта проблема может иметь неодинаковую значимость для разных фармакотерапевтических групп препаратов. Например, оценка мнения пациентов показала большую склонность к генерикам для лечения легких (не тяжелых) заболеваний, но предпочтение к применению оригинальных лекарств при более серьезных проблемах со здоровьем [8]. К таким заболеваниям относятся почти все сердечно-сосудистые заболевания, что приобретает актуальность при изучении эффективности и безопасности генериков для кардиоваскулярных групп ЛС.

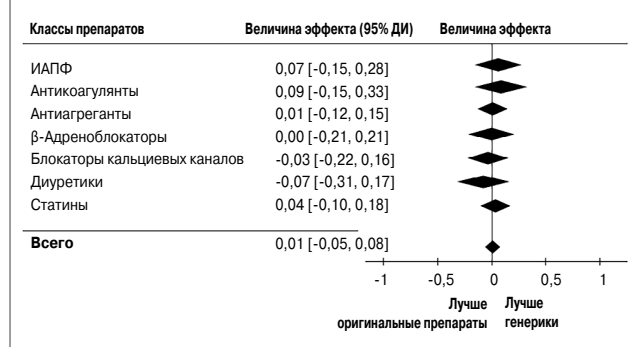
Общая оценка генериков кардиоваскулярных препаратов в метаанализах

Обеспокоенность врачей и пациентов в отношении генериков кардиоваскулярных средств основана на том, что биоэквивалентные генерики могут не быть эквивалентными по воздействию на различные клинические показатели, такие как частота сердечных сокращений или артериальное давление (АД), важные лабораторные параметры, а также ключевые отдаленные эффекты – заболеваемость и смертность. Особую озабоченность вызывают препараты с узким терапевтическим индексом, такие как варфарин, антиаритмические препараты классов I и III, эффективные и токсические дозы которых находятся в узком «коридоре» концентрации в плазме.

В трех последовательных метаанализах проведено сравнение генерических и оригинальных препаратов кардиоваскулярных групп по эффективности и безопасности.

Первый метаанализ выполнен в 2008 г. (за период с 1984 по 2008 г.) и включал 47 статей, охватывающих 9 классов сердечно-сосудистых препаратов, 38 (81%) статей в этом метаанализе – рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) [10]. Характеристика по классам препаратов: 7 РКИ по β-адреноблокаторам (метопролол, карведилол, атенолол, пропранолол), 11 РКИ по диуретикам (фуросемид, гидрохлоротиазид/триамтерен), 7 РКИ по блокаторам кальциевых каналов (амлодипин, верапамил, дилтиазем), 5 РКИ по варфарину, 3 РКИ по антиагрегантам (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота), 2 РКИ по статинам (симвастатин), 1 РКИ по ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ

Рис. 3. Метаанализ, оценивающий клиническую эффективность (мягкие исходы) генерических и оригинальных препаратов, используемых при сердечно-сосудистых заболеваниях (адаптировано из [11]).



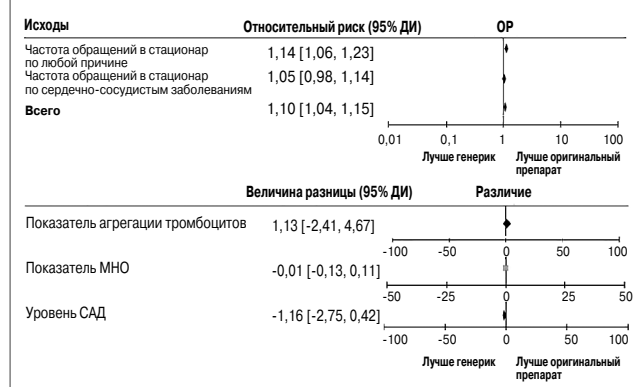
(эналаприл), 1 РКИ по β-адреноблокаторам (теразозин), 1 РКИ по антиаритмическим средствам класса I (пропафенон, прокаинамид); всего 34 препарата и 14 препаратов с узким терапевтическим индексом. Эффективность препаратов оценивалась вне зависимости от измеренных клинических исходов и агрегировалась в совокупный эффект. Проводился расчет величины разницы в совокупном эффекте между исследуемыми препаратами, деленной на стандартное отклонение этой разницы; размер эффекта менее 0,2 считался очень малым, от 0,2 до 0,5 – малым, от 0,5 до 0,8 – средним, более 0,8 – большим.

Сравнительная оценка эффективности генерических и оригинальных препаратов показала суммарную разницу эффекта -0,03 (доверительный интервал – ДИ -0,15–0,08), что указывает на отсутствие доказательств превосходства оригинальных препаратов над генериками (рис. 2), ввиду большого разброса ДИ различий между генериками и оригинальными препаратами разных фармакологических классов также не отмечалось.

Кроме того, в этом же систематическом обзоре проведен анализ мнений о целесообразности использования генерических препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в 43 редакционных статьях. Из этих редакционных статей в 23 (53%) выражалось отрицательное мнение о взаимозаменяемости генериков и оригинальных лекарств по сравнению с 12 (28%), которые поощряли замену на генерики; в остальных 8 статьях авторы не пришли к выводу о взаимозаменяемости. Среди редакционных статей, посвященных препаратам с узким терапевтическим индексом, в 12 (67%) была высказана отрицательная точка зрения и только в 4 (22%) – поддержка в пользу замены генериками [10].

Следующий метаанализ 2016 г. включал 74 РКИ (за период до 2014 г.), в которых проводилось изучение эффективности и побочных эффектов [11]. Характеристика классов препаратов: 12 РКИ по ИАПФ (эналаприл, каптоприл, рамиприл), 5 РКИ по антиагрегантам (варфарин), 17 РКИ по антиагрегантам (клопидогрел), 11 РКИ по β-адреноблокаторам (метопролол, бисопролол, карведилол, атенолол, пропранолол), 7 РКИ по блокаторам кальциевых каналов (амлодипин, верапамил, дилтиазем), 13 РКИ по диуретикам (фуросемид, гидрохлоротиазид/триамтерен), 6 РКИ по статинам (симвастатин, аторвастатин), 3 РКИ по другим препаратам. Для оценки различий в эффективности использовали совокупный эффект (как в предыдущем метаанализе), в том числе для мягких (53 РКИ) и твердых (3 РКИ) исходов. Суммарная разность величины эффекта составила 0,01 (ДИ -0,05–0,08) для мягких клинических исходов и не показала статистической значимости ни по одному классу кардиоваскулярных препаратов (рис. 3). Оценку разницы величины эффекта для твердых исходов удалось провести только по трем РКИ с клопидогрелом,

Рис. 4. Метаанализ, оценивающий эффективность по частоте обращений в стационар и клиническому эффекту генерических и оригинальных препаратов, используемых при сердечно-сосудистых заболеваниях (адаптировано из [12]).



она составила -0,06 (ДИ -0,71–0,59). Метаанализ 29 РКИ по оценке легких/умеренных нежелательных явлений также показал лишь незначительные различия – совокупный размер эффекта составил 0,07 (ДИ -0,06–0,20). Оценка серьезных побочных эффектов была проведена в 47 РКИ и показала 5 случаев из 2074 пациентов, принимавших генерики, и 3 случая из 2076 пациентов, принимавших оригинальные препараты (отношение рисков – ОР 1,69, ДИ 0,40–7,20). Этот метаанализ усиливает доказательства клинической эквивалентности оригинальных и генерических кардиоваскулярных препаратов.

Таким образом, результаты данного систематического обзора и метаанализа показали, что использование генериков вместо оригинальных кардиоваскулярных препаратов не сопровождалось потерей эффективности или безопасностью. С учетом большей мощности по включению, в 10–15 раз больше пациентов, получавших ИАПФ, антиагреганты, статины, получены еще более убедительные подтверждения эквивалентности генериков в сравнении с предшествующим систематическим обзором.

Самый последний систематический обзор по сравнению эффективности и безопасности генериков и оригинальных кардиоваскулярных препаратов включал 72 исследования (за период с 1984 по 2018 г.) с участием более 1 млн пациентов (средний возраст 65 ± 10 лет), и его результаты несколько отличались от предшествующих [12]. Наиболее частыми фармакологическими классами в анализе были антиагреганты (клопидогрел, 20 РКИ), антикоагулянты (варфарин, 13 РКИ), статины (аторвастатин, симvastатин и другие, 16 РКИ), β -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, карведилол, 7 РКИ), ИАПФ (эналаприл, периндоприл, рамиприл, 6 РКИ), блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА (лозартан, валсартан, кандесартан, 5 РКИ), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, нифедипин, верапамил, 4 РКИ), антиаритмики (амиодарон, 1 РКИ), тиазиды (1 РКИ). Первичные исходы включали оценку частоты обращения в стационары по любой причине (включая консультации в отделении неотложной помощи, госпитализацию) или по сердечно-сосудистым заболеваниям, а также клинические показатели (уровень АД, частота сердечных сокращений, липидов и т.д.). В целом 60% исследований не показали различий между генериками и оригинальными препаратами по эффективности или безопасности, в то время как 26% исследований выявили преимущества оригинальных препаратов; 13% исследований не дали окончательных результатов, и только в 1% исследований пришли к выводу, что генерики имеют лучшую эффективность. Проведенный метаанализ первичных исходов выявил достоверное увеличение риска для генериков по общей частоте обращений в стационар (ОР 1,10; $p=0,0003$) и по

любой причине (ОР 1,14; $p=0,0004$), но не по сердечно-сосудистым заболеваниям (рис. 4). Вместе с тем проведение анализа только по результатам РКИ не выявило различий по частоте обращений в стационар между генериками и оригинальными препаратами (ОР 0,92, ДИ 0,63–1,34). Метаанализ частоты обращений в стационар для отдельных фармакологических классов не показал различий для антиагрегантов (ОР 1,08, ДИ 0,90–1,29) и статинов (ОР 0,93, ДИ 0,86–1,02), но различия были значимы для антикоагулянтов (ОР 1,09, ДИ 1,03–1,14). В то же время в метаанализе величины эффекта по показателям агрегации тромбоцитов, международного нормализованного отношения (МНО) и уровню систолического АД (САД) не обнаружено достоверной разницы между генериками и оригинальными препаратами (см. рис. 4), что свидетельствует о сходной эффективности.

Таким образом, в данном метаанализе применение генериков сопровождалось повышенным риском (на 10%) обращения в связи с неблагоприятными исходами по сравнению с оригинальными препаратами. Преимуществом анализа является использование исследований реальной клинической практики для сравнительной оценки клинической эквивалентности генериков и оригинальных препаратов, тем более при отсутствии крупных по мощности РКИ по изучению терапевтической эквивалентности.

Результаты опубликованных метаанализов по сравнительной оценке эффективности генериков и оригинальных кардиоваскулярных препаратов основаны на очень неоднородных исследованиях, и доказательств недостаточно. Генерики показали отсутствие существенных различий по величине клинического эффекта (мягкие исходы) для многих фармакологических классов, но при использовании других исходов (например, частота обращений и госпитализаций) прослежена тенденция к небольшому повышению рисков для препаратов-генериков, а сравнение эффективности по отдаленным сердечно-сосудистым исходам в метаанализах не проведено.

Для дальнейшего рассмотрения вопроса терапевтической эквивалентности генериков и оригинальных препаратов в кардиологии необходимо обратиться к доказательным данным по отдельным фармакологическим классам препаратов, в частности с оценкой отдаленных результатов.

Оценка генериков антигипертензивных препаратов

Для изучения терапевтической эквивалентности генериков и оригинальных антигипертензивных препаратов выполнен ряд крупных когортных исследований с учетом влияния на отдаленные исходы и эффекты замены.

В популяционном исследовании «случай-контроль», в которое была включена когорта из 78 520 пациентов из Ломбардии (Италия) в возрасте 18 лет и старше, проводилось сравнение эффективности генерических и оригинальных антигипертензивных препаратов для предотвращения сердечно-сосудистых исходов [13]. Включались пациенты с артериальной гипертензией, которые в предшествующие 5 лет не принимали антигипертензивные препараты и не имели сердечно-сосудистых осложнений; длительность наблюдения составила не менее 1 года, средний период наблюдения – 6 лет. Выявлялись случаи развития сердечно-сосудистых исходов (коронарных, cerebrovasкулярных) с подтвержденной госпитализацией; контролем служили пациенты без осложнений в течение периода наблюдения. Оценивали частоту замены терапии с оригинального препарата на генерики (или наоборот) и процент дней с применением генерических препаратов. Всего выявлено 2206 случаев сердечно-сосудистых осложнений, или 47 случаев на 10 тыс. человеко-лет, тип препарата (генерический или оригинальный) и количество дней применения генериков существенно не различались между случаями и контролем. Не получено доказательств,

что пациенты, которые начали принимать генерики, имели больший риск развития сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с терапией оригинальными препаратами (ОР 0,86, ДИ 0,63–1,17). По сравнению с пациентами, которые получали терапию только оригинальными препаратами, эффект замены бренд-генерик или генерик-бренд или применение только генерических препаратов не выявило влияния на риск осложнений: ОР 1,18 (ДИ 0,96–1,47), ОР 0,87 (ДИ 0,63–1,21) и ОР 1,08 (ДИ 0,80–1,46) соответственно. Основной вывод исследования: начало лечения генерическими или оригинальными антигипертензивными препаратами оказывает аналогичное влияние на риск госпитализаций по поводу коронарных и цереброваскулярных исходов, и риск существенно не изменяется при эффекте замены препаратов.

В другом итальянском когортном исследовании изучалась частота прекращения антигипертензивной терапии у 101 618 пациентов, впервые получавших монотерапию генериками или оригинальными препаратами [14]. Вторичным исходом учитывали частоту модификации терапии (изменение или добавление препарата); длительность наблюдения пациентов составила 1 год. Частота назначения оригинального препарата была выше, чем у генериков (64% против 36%). Частота прекращения приема оригинального препарата оказалась достоверно выше, чем для генериков (60 и 55% соответственно, $p < 0,0001$), однако после корректировки по основным влияющим факторам (пол, возраст, коморбидность) различий не отмечено, и риск прекращения приема генериков в сравнении с оригинальными препаратами оставался равным 1,00 (ДИ 0,98–1,02). Частота модификации первоначальной монотерапии затрагивала около 1/3 пациентов и на 2% чаще на фоне генериков, чем на фоне оригинальных препаратов (33% против 31%; $p < 0,0001$), хотя это различие не может быть клинически значимым и скорее указывает на терапевтическую эквивалентность препаратов в реальной практике.

В крупном когортном исследовании в США ($n > 3\,500\,000$) также проведена оценка клинической эффективности применения оригинальных препаратов и генериков, в том числе для трех антигипертензивных препаратов (амлодипин, амлодипин/безазеприл, квинаприл, их доля – около 100 тыс. пациентов) [15]. Эффективность оценивали по отдаленному исходу в виде комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, реваскуляризация коронарных артерий). Результаты анализа показали меньший риск наступления комбинированного исхода при применении генериков: ОР 0,78 (ДИ 0,73–0,83) для амлодипина и ОР 0,75 (ДИ 0,68–0,83) для амлодипина/безазеприла и сопоставимый риск квинаприла (ОР 0,88, ДИ 0,72–1,07).

Еще в одном когортном исследовании в Китае изучали долгосрочную эффективность антигипертензивных препаратов-генериков и оригинальных препаратов [16]. Участвовали 7955 пациентов с артериальной гипертензией, в ходе проспективного наблюдения в среднем 2,5 года оценивали степень снижения АД, частоту достижения целевого уровня АД и частоту сердечно-сосудистых исходов. Не выявлено значимых различий между генериками и оригинальными препаратами по степени снижения САД ($-7,1$ мм рт. ст. против $-7,9$ мм рт. ст. соответственно). Генерические препараты имели сопоставимую эффективность снижения АД по сравнению с оригинальными лекарствами среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (с диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями). Вместе с тем среди пациентов в возрасте < 60 лет оригинальные препараты показали больший эффект снижения САД (разница $1,5$ мм рт. ст.; $p = 0,03$) и более высокую частоту контроля АД (47% против 41%; $p = 0,02$) по сравнению с генериками. Сравнение частоты отдаленных сердечно-сосудистых исходов не выявило различий между генериками и оригинальными препаратами

ми (ОР 0,75, ДИ 0,54–1,03; $p = 0,08$). Кроме того, была показана экономическая эффективность применения генериков со среднегодовой дополнительной рентабельностью в размере 315,4 дол. США на 1 мм рт. ст. снижения САД у 1 пациента по сравнению с оригинальными препаратами.

Группа исследователей из Канады проводила оценку эффективности БРА для трех оригинальных препаратов (лозартан, валсартан, кандесартан) и 16 генериков в двух последовательных исследованиях. В первом исследовании в большой когорте пациентов ($n = 136\,177$) учитывали частоту госпитализаций или консультаций в отделения неотложной помощи в течение 3 лет [17]. Результаты показали клинически значимое увеличение частоты исходов при переходе на использование генериков БРА: на 8% для лозартана ($p = 0,0643$), на 11,7% для валсартана ($p < 0,0001$) и на 14,0% для кандесартана ($p < 0,0001$). Во втором исследовании в когорте ($n = 58\,868$) учитывали частоту госпитализаций, обращений в отделения неотложной помощи и смерть в течение 1 года [18]. По всем исходам для генериков БРА не выявлено существенного влияния на риск (ОР около 1,00), кроме более высокого риска госпитализации после перехода на генерик валсартана (ОР 1,26, ДИ 1,14–1,39) и более низкого риска смерти после перехода на генерик кандесартана (ОР 0,57, ДИ 0,37–0,88), последний результат объяснялся лучшими результатами биодоступности генериков кандесартана.

В крупном наблюдательном исследовании в Австрии в когорте 986 149 пациентов оценивали частоту сердечно-сосудистых исходов для антигипертензивных препаратов за период с 2007 по 2012 г. [19]. Список состоял из 12 антигипертензивных препаратов (монопрепаратов или комбинированных) – метопролол, бисопролол, небиволол, карведилол, амлодипин, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, эналаприл/диуретик, лизиноприл/диуретик, рамиприл/диуретик, лозартан/диуретик. Пациентов включали в исследование после назначения нового препарата, и наблюдение продолжалось не менее 6 мес; общее количество наблюдений составило 1 920 544 пациенто-лет. Оценивали исходы по частоте общей смертности и главных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака). По всем 12 антигипертензивным препаратам число смертей составило 53,8 на 1 тыс. пациенто-лет для оригинальных лекарств, а соответствующий показатель для генериков – 30,2; после корректировки по влияющим факторам пациентов в группах показатели заболеваемости составили 45,8 и 40,6 соответственно. Кумулятивная 5-летняя выживаемость для оригинальных препаратов и генериков была равна 77,8 и 85,9%, скорректированные показатели – 79,8 и 82,7% соответственно. Скорректированный риск смерти в общей когорте свидетельствовал в пользу генериков – ОР 1,15 (ДИ 1,06–1,26), причем в подгруппах без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний ОР 1,47 (ДИ 1,31–1,64), а с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний ОР 1,10 (ДИ 1,01–1,20). Частота сердечно-сосудистых событий также оказалась несколько выше для оригинальных препаратов в сравнении с генериками (72,3 и 64,1 на 1 тыс. пациенто-лет соответственно), скорректированный относительный риск был на 13% в пользу генериков (ОР 1,13, ДИ 1,07–1,20). Анализ частоты исходов для большинства препаратов показал преимущество генериков (ОР $> 1,0$), кроме бисопролола и небиволола (ОР $< 1,0$). По частоте прекращения лечения преимущество также было на стороне генериков (скорректированный ОР 1,23, ДИ 1,05–1,44).

Заслуживают внимания исследования, в которых изучалась частота обратного возврата на оригинальный препарат при использовании генериков, в том числе для кардиоваскулярных средств. Так, в двух наблюдательных ретроспективных когортных исследованиях, использовавших для анализа административную базу данных США,

проводилась такая оценка для симвастатина, амлодипина и квинаприла [20, 21]. Первое исследование выполнено в небольшой когорте ($n=5542$) с долей получавших амлодипин 24,4% и симвастатин 9,8%. Исследование выявило, что частота возврата на оригинальный препарат была достоверно выше для симвастатина – 47% (ОР 1,81; $p<0,05$) и меньше для амлодипина (ОР 0,27; $p<0,05$) [20]. Во втором, более крупном, исследовании ($n>200$ тыс.) выявлено, что лишь 8 из 100 пациентов, перешедших на прием генериков, вернулись на оригинальные лекарственные препараты в течение 1 года [21].

Таким образом, проведенные исследования по оценке генериков разных классов антигипертензивных препаратов показали как минимум сопоставимую эффективность как по степени снижения АД и частоте контроля уровня АД, так и по частоте отдаленных сердечно-сосудистых исходов; в отдельных случаях эффективность генериков даже преобладала над оригинальными препаратами.

Оценка генериков варфарина

Варфарин является наиболее часто используемым антикоагулянтом для предотвращения тромбозомболических осложнений, в частности у пациентов с фибрилляцией предсердий. Варфарин относится к препаратам с узким терапевтическим индексом, что представляет дополнительную проблему в случаях использования генериков.

В 2011 г. опубликован систематический обзор клинических исследований, в которых сравнивались оригинальные препараты варфарина и 6 генериков [22]. В обзор включено 11 исследований с участием более 40 тыс. пациентов (5 РКИ и 6 наблюдательных исследований). Во всех 5 РКИ не выявлено достоверных различий как по средней разнице показателя МНО после перехода на генерики варфарина, так и по всем клиническим исходам, включая количество тромбозомболических осложнений и кровотечений, которые были одинаковыми во время лечения любым из этих препаратов, а также частоте коррекции дозировки варфарина. Результаты обсервационных исследований более противоречивы, поскольку предполагают разные особенности различных генериков варфарина. В этих наблюдательных исследованиях показатели МНО и количество тромбозомболических и геморрагических осложнений были аналогичными в исследованиях, в которых сравнивали оригинальные препараты и переход на генерик. Однако в одном обсервационном исследовании сообщалось об изменении терапевтического контроля МНО после перехода на генерик варфарина.

Вместе с тем авторы систематического обзора заключили, что генерики варфарина могут быть такими же эффективными и безопасными, как и оригинальные препараты, однако при переходе на использование генерика может быть целесообразным более тщательный мониторинг индивидуального ответа МНО.

В одном из последних опубликованных наблюдательных исследований (Канада), выполненном на большой когорте пациентов ($n=280\,158$), получавших оригинальный препарат или генерик варфарина за период с 1996 по 2016 г., оценивали частоту исходов (госпитализация или консультация в отделениях неотложной помощи) [23]. В течение 15 лет после появления генериков варфарина частота посещений больниц была на 10% выше для генериков, чем для оригинальных препаратов, что подтверждено в анализах подгрупп пациентов с коморбидностью.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о наличии некоторых различий в эффективности генериков и оригинальных препаратов варфарина, что может зависеть от конкретного торгового наименования. Поэтому, с учетом вариабельности показателя МНО, при переводе пациента на использование генерика необходим тщательный лабораторный мониторинг.

Оценка генериков клопидогрела

Клопидогрел широко используется для предотвращения атеротромботических событий. С 2011 г. на рынке появились генерические препараты. После выхода на рынок генериков клопидогрела появился интерес к изучению их терапевтической эффективности в сравнении с оригинальным препаратом. Так, через 2 года после выхода генериков клопидогрела проведены систематический обзор и мета-анализ исследований по сравнению эффективности оригинального препарата с 3 генериками у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [24]. В анализ включено 3 исследования (2 РКИ и 1 когортное исследование, $n=760$). Первичными исходами стали основные сердечно-сосудистые события (смертность, инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака, госпитализация по стенокардии, реваскуляризация); вторичными исходами стали такие неблагоприятные явления, как кровотечение, первичное внутримозговое кровоизлияние, отмена препарата. Эффективность оригинального препарата показала сопоставимость с генериками клопидогрела для основных сердечно-сосудистых событий (ОР 1,01, ДИ 0,67–1,52) и смертности (ОР 1,03, ДИ 0,15–7,23). Анализ частоты неблагоприятных явлений также не выявил различий между оригинальным и генерическими препаратами (ОР 0,85, ДИ 0,49–1,48), достоверных различий по частоте кровотечений и частоте отмены между препаратами не наблюдалось.

Дополняют данные систематического обзора результаты крупного наблюдательного когортного исследования в Канаде по оценке эффективности оригинального препарата и генериков клопидогрела у пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС) за период с 2009 по 2014 г. [25]. В исследование включены 24 530 пациентов с ОКС, которым при выписке из больницы назначен Плавикс ($n=12\,643$) или генерик ($n=11\,887$). Средний возраст пациентов – 77 лет. Первичным исходом учитывалась частота комбинированной конечной точки – смерть и госпитализация в связи с ОКС через 1 год; оценивались также вторичные исходы (инсульт, транзиторная ишемическая атака, кровотечение). Через 1 год после выписки у 17,6% пациентов, получавших Плавикс, и у 17,9% пациентов, получавших генерик, наблюдался первичный исход (ОР 1,02, ДИ 0,96–1,08). Существенных различий между показателями смертности, госпитализации, ОКС, инсульта, транзиторной ишемической атаки или кровотечений не наблюдалось. Таким образом, генерический препарат не уступал оригинальному по профилактике главных сердечно-сосудистых осложнений.

Оценка генериков статинов

В нескольких достаточно крупных наблюдательных исследованиях изучали сравнительную эффективность оригинальных статинов и генериков как по гиполипидемическому эффекту, так и по влиянию на отдаленные сердечно-сосудистые события.

В популяционном когортном исследовании в Италии за 2008–2011 гг. проводили сравнение отдаленных результатов эффективности применения генериков и бренда симвастатина у 13 799 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [26]. Изучали два исхода: частоту прекращения лечения и частоту госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий. Результаты наблюдения пациентов не установили различий между генериком и брендом ни по одному из исходов (ОР 0,98, ДИ 0,94–1,02 и ОР 0,98, ДИ 0,79–1,22 соответственно).

В другом популяционном когортном исследовании в Канаде за 2008–2012 гг. изучалось влияние оригинального аторвастатина и генериков на отдаленные сердечно-сосудистые исходы у 15 726 пациентов, перенесших ОКС [27]. Основным исходом учитывали смерть и рецидив заболевания в течение 1 года. Анализ данных не выявил разли-

чий в частоте комбинированного исхода между пациентами, получавшими генерики и оригинальный аторвастатин (ОР 1,00, ДИ 0,93–1,08).

Вместе с тем в одном наблюдательном когортном исследовании в Испании (n=13 244) получены противоположные результаты по эффективности оригинальных статинов и генериков (аторвастатина, симвастатина) [28]. Пациентов включали в исследование за 2010–2012 гг. и наблюдали в течение 5 лет. Изучали несколько исходов: частоту развития сердечно-сосудистого события/смерти, частоту прекращения/отказа от лечения или переход на другой препарат. Результаты данного исследования выявили худшие исходы в группе генериков статинов. Так, приверженность приему генериков по доле дней терапии была достоверно меньше в сравнении с приемом оригинальных препаратов (61,5% против 65,1%; $p<0,001$). Клинический гиполипидемический эффект на фоне приема генериков проявлялся меньшим снижением липопротеидов низкой плотности (–13,6 мг/дл против –17,0 мг/дл соответственно; $p<0,001$) и меньшей частотой достижения целевых уровней (39,2% против 42,0%, ОР 0,87; $p=0,003$). Анализ частоты сердечно-сосудистых событий через 5 лет наблюдения показал увеличение риска на 31% (ОР 1,31, ДИ 1,15–1,50; $p<0,001$).

Наиболее крупные наблюдательные исследования по сравнительной оценке оригинальных препаратов и генериков статинов подтвердили сопоставимость результатов по отдаленной эффективности [19, 29].

В описанном наблюдательном исследовании в Австрии еще была проведена сравнительная оценка генериков и оригинальных препаратов статинов (симвастатина и флувастатина) в когорте 47 359 пациентов [19]. Оценивали исходы по частоте общей смертности и главных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака); длительность наблюдения составила не менее 6 мес и соответствовала 93 952 пациенто-лет. Скорректированные показатели смертности среди пациентов, принимающих оригинальные или генерические статины, были сопоставимыми – 20,8 и 17,8 случаев на 1 тыс. пациенто-лет соответственно (ОР 1,13, ДИ 0,86–1,47); показатель частоты главных сердечно-сосудистых событий оказался выше для оригинальных препаратов – 53,1 и 44,4 на 1 тыс. пациенто-лет соответственно (ОР 1,20, ДИ 1,05–1,38). Кумулятивная 5-летняя выживаемость соответствовала 86,6 и 91,1%, что не имело достоверных различий между группами препаратов статинов. При анализе подгрупп пациентов с отсутствием анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний риски смерти и заболеваемости были существенно большими для оригинальных препаратов (ОР 1,64 и 1,60; $p<0,0001$), но не имели значимости в подгруппе с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,08 и 1,16). Частота прекращения приема оригинальных препаратов оказалась выше в сравнении с генериками (ОР 43,4% против 27,6%, ОР 1,809), что особенно проявилось для симвастатина (ОР 1,80, ДИ 1,63–1,99).

Близкие результаты получены в наиболее крупном исследовании в США за 2006–2008 гг. при сравнении эффективности нескольких оригинальных статинов и генериков (симвастатина, ловастатина, правастатина) в большой когорте пациентов (n=90 111) [29]. В исследовании изучали частоту отдаленных сердечно-сосудистых событий (комбинированный исход: смертность, ОКС, инсульт), а также приверженность терапии статинами (по доле дней приема препарата в течение 1 года). У пациентов в группе генериков наблюдалось достоверное снижение частоты комбинированного исхода на 8% по сравнению с пациентами в группе оригинальных препаратов (ОР 0,92, ДИ 0,86–0,99), преимущественно за счет достоверного снижения частоты развития ОКС (ОР 0,92, ДИ 0,85–0,99). Приверженность в группе генериков статинов оказалась выше, чем в группе

оригинальных препаратов: доля дней на терапии составила 77 и 71% соответственно ($p<0,001$).

Таким образом, в большинстве крупных наблюдательных исследований при сравнительной оценке эффективности генериков статинов с оригинальными препаратами показано, что они имеют не худшие результаты, включая влияние на отдаленные клинические исходы и приверженность терапии.

Заключение

Проблема использования генериков в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями актуальна не одно десятилетие. Недавние опросные исследования свидетельствуют об обеспокоенности врачей, фармацевтов и пациентов, которая не уменьшается в связи с постоянным ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в мире [30]. В то же время глобальная политика в области использования фармацевтических продуктов за последнее десятилетие продолжает тенденцию внедрения и увеличения потребления генериков [31].

Вместе с тем изучение генериков только на основании эквивалентности оригинальным препаратам по биодоступности не позволяет говорить об их полной взаимозаменяемости в аспекте терапевтической эффективности и безопасности, тем более что многие кардиоваскулярные препараты относятся к категории лекарств с небольшой терапевтической широтой. Однако доказательных данных по сравнительной оценке генериков и оригинальных кардиоваскулярных препаратов по-прежнему недостаточно, хотя в последние годы стали появляться достаточно крупные наблюдательные исследования в этой области.

Представленные в научном обзоре данные по изучению клинической эффективности генериков и оригинальных препаратов не всегда однозначны по своим результатам, хотя в большинстве из них и в метаанализах подтверждается сопоставимость (в частности, по мягким исходам). Наибольшую ценность представляют результаты крупных наблюдательных исследований с участием десятков или сотен тысяч пациентов и оценивающих отдаленные исходы не в условиях РКИ, а в реальной клинической практике. Большинство таких исследований показывает, что генерики имеют не худшую эффективность, иногда даже превосходят таковую оригинальных препаратов (например, разные классы антигипертензивных препаратов) и могут оправданно применяться в клинической практике.

Раскрытие информации. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. World Health Organization (WHO). Generic drugs. Geneva: WHO, 2015.
2. US Food and Drug Administration (FDA). Generic drugs. Silver Spring, MD: FDA, 2008. Approval of generic drugs.
3. European Medicines Agency (EMA). Questions and answers on generic medicines. Canary Wharf: EMA, 2011.

4. World Health Organization (WHO). WHO drug information. Vol. 28, No. 1. Geneva: WHO, 2014. Available at: https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/DI_28-1_web.pdf?ua=1. Accessed: 21.06.2015.
5. Cameron A, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Laing RO. Switching from originator brand medicines to generic equivalents in selected developing countries: how much could be saved? *Value Health*. 2012;15(5):664-73. DOI:10.1016/j.jval.2012.04.004
6. Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:1. DOI:10.1186/2050-6511-14-1
7. Dunne SS, Dunne CP. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. *BMC Med*. 2015;13:173. DOI:10.1186/s12916-015-0415-3
8. Dunne SS. What Do Users of Generic Medicines Think of Them? A systematic review of consumers' and patients' perceptions of, and experiences with, generic medicines. *Patient*. 2016;9(6):499-510. DOI:10.1007/s40271-016-0176-x
9. Colgan S, Faasse K, Martin LR, et al. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008915. DOI:10.1136/bmjopen-2015-008915
10. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(21):2514-26. DOI:10.1001/jama.2008.758
11. Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(4):351-68. DOI:10.1007/s10654-015-0104-8
12. Leclerc J, Thibault M, Gonella JM, et al. Are generic drugs used in cardiology as effective and safe as their brand-name counterparts? A systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 2020;80(7):697-710. DOI:10.1007/s40265-020-01296-x
13. Corrao G, Soranna D, Merlino L, Mancina G. Similarity between generic and brand-name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population-based study. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(10):933-9. DOI:10.1111/eci.12326
14. Corrao G, Soranna D, La Vecchia C, et al. Medication persistence and the use of generic and brand-name blood pressure-lowering agents. *J Hypertens*. 2014;32(5):1146-53; discussion 1153. DOI:10.1097/HJH.0000000000000130
15. Desai RJ, Sarpatwari A, Dejene S, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name medication use: A database study of US health insurance claims. *PLoS Med*. 2019;16(3):e1002763. DOI:10.1371/journal.pmed.1002763
16. Zhang SY, Tao LY, Yang YY, et al. Evaluation of blood pressure lowering effect by generic and brand-name antihypertensive drugs treatment: a multicenter prospective study in China. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(3):292-301. DOI:10.1097/CM9.0000000000001360
17. Leclerc J, Blais C, Rochette L, et al. Impact of the Commercialization of three generic angiotensin II receptor blockers on adverse events in Quebec, Canada: a population-based time series analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(10):e003891. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003891
18. Leclerc J, Blais C, Rochette L, et al. Public health outcomes may differ after switching from brand-name to generic angiotensin II receptor blockers. *Drugs R D*. 2020;20(2):135-45. DOI:10.1007/s40268-020-00307-2
19. Tian Y, Reichardt B, Dunkler D, et al. Comparative effectiveness of branded vs. generic versions of antihypertensive, lipid-lowering and hypoglycemic substances: a population-wide cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):5964. DOI:10.1038/s41598-020-62318-y
20. Hansen RA, Qian J, Berg R, et al. Comparison of generic-to-brand switchback rates between generic and authorized generic drugs. *Pharmacotherapy*. 2017;37(4):429-37. DOI:10.1002/phar.1908
21. Desai RJ, Sarpatwari A, Dejene S, et al. Differences in rates of switchbacks after switching from branded to authorized generic and branded to generic drug products: cohort study. *BMJ*. 2018;361:k1180. DOI:10.1136/bmj.k1180
22. Dentali F, Donadini MP, Clark N, et al. Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2011;31(4):386-93. DOI:10.1592/phco.31.4.386
23. Leclerc J, Blais C, Rochette L, et al. Trends in hospital visits for generic and brand-name warfarin users in Québec, Canada: a population-based time series analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19(3):287-97. DOI:10.1007/s40256-018-0309-9
24. Caldeira D, Fernandes RM, Costa J, et al. Branded versus generic clopidogrel in cardiovascular diseases: a systematic review. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;61(4):277-82. DOI:10.1097/FJC.0b013e31827e5c60
25. Ko DT, Krumholz HM, Tu JV, et al. Clinical outcomes of Plavix and generic clopidogrel for patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(3):e004194. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004194
26. Corrao G, Soranna D, Arfè A, et al. Are generic and brand-name statins clinically equivalent? Evidence from a real data-base. *Eur J Intern Med*. 2014;25(8):745-50. DOI:10.1016/j.ijim.2014.08.002
27. Jackevicius CA, Tu JV, Krumholz HM, et al. Comparative effectiveness of generic Atorvastatin and Lipitor® in patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(4):e003350. DOI:10.1161/JAHA.116.003350
28. Sicras-Mainar A, Sánchez-Álvarez L, Navarro-Artieda R, Darbà J. Treatment persistence and adherence and their consequences on patient outcomes of generic versus brand-name statins routinely used to treat high cholesterol levels in Spain: a retrospective cost-consequences analysis. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):277. DOI:10.1186/s12944-018-0918-y
29. Gagne JJ, Choudhry NK, Kesselheim AS, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name statins on patient outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):400-7. DOI:10.7326/M13-2942
30. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *JACC*. 2020;76(25):2982-3021. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.010
31. Aitken M, Kleinrock M. Global medicines use in 2020: outlook and implications. USA: Parsippany, New Jersey, 2015.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Контраст-индуцированное острое повреждение почек при проведении компьютерной томографии с внутривенным введением контрастного препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

А.А. Васин[✉], О.Ю. Миронова, В.В. Фомин

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

Аннотация

Цель. Оценка частоты развития контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), имеющих показания к проведению компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием.

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование (clinicaltrials.gov №NCT04666389) включили 51 пациента с ССЗ с показаниями к проведению КТ с внутривенным контрастированием. У всех больных оценивалась скорость клубочковой фильтрации до исследования и через 48–72 ч. Первичной конечной точкой считалось развитие КИ-ОПП, определяемое в соответствии с критериями KDIGO. Женщины составили 51% пациентов, средний возраст – 61,74±1,5 года. Наиболее частым ССЗ являлась гипертоническая болезнь как у мужчин, так и у женщин – 52 и 39% соответственно.

Результаты. Развитие КИ-ОПП отмечалось у 2 (3,92%) больных. При этом статистически значимых взаимосвязей ($p < 0,05$) между факторами риска и развитием данного осложнения установить не удалось.

Заключение. ССЗ могут повышать риск развития КИ-ОПП при проведении КТ с внутривенным контрастированием, в связи с чем рекомендуется оценивать концентрацию сывороточного креатинина у таких пациентов. Необходимы дальнейшие наблюдения для полноценной оценки риска развития КИ-ОПП.

Ключевые слова: контраст-индуцированное острое повреждение почек, контраст-индуцированная нефропатия, контраст-ассоциированное острое повреждение почек, компьютерная томография, контрастное вещество, сердечно-сосудистые заболевания, прогноз

Для цитирования: Васин А.А., Миронова О.Ю., Фомин В.В. Контраст-индуцированное острое повреждение почек при проведении компьютерной томографии с внутривенным введением контрастного препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Consilium Medicum. 2021;23(12):928–930. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201162

ORIGINAL ARTICLE

Contrast-induced acute kidney injury after computed tomography with contrast media in patients with cardiovascular diseases

Andrey A. Vasin[✉], Olga Iu. Mironova, Victor V. Fomin

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

Abstract

Aim. To assess the frequency of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in patients with cardiovascular diseases (CVD) undergoing computed tomography (CT) with intravenous contrast media.

Materials and methods. In prospective observational study (ClinicalTrials.gov ID NCT04666389) were included 51 patients with CVD undergoing CT with intravenous contrast media administration. The primary endpoint was CI-AKI according to KDIGO criteria [the 25% rise (or 0.5 mg/dl) of serum creatinine from baseline assessed 48–72 hours after administration of contrast media]. There were 51% of women included in the study. The average age was 61.74±1.5. The most frequent cardiovascular disease was hypertension in both men and women – 52 and 39% respectively.

Results. CI-AKI was diagnosed in 2 (3.92%) patients. At the same time, it was not possible to establish statistically significant relationship ($p < 0.05$) between risk factors and the development of CI-AKI.

Conclusion. Cardiovascular diseases may increase the risk of CI-AKI after CT with intravenous contrast media administration. Therefore, it is recommended to evaluate the serum creatinine concentration in such patients.

Keywords: contrast-induced acute kidney injury, contrast-induced nephropathy, contrast-associated acute kidney injury, computed tomography, contrast media, cardiovascular diseases, prognosis

For citation: Vasin AA, Mironova OI, Fomin VV. Contrast-induced acute kidney injury after computed tomography with contrast media in patients with cardiovascular diseases. Consilium Medicum. 2021;23(12):928–930. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201162

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Васин Андрей Андреевич** – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vasin_dr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6261-3086

Миронова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ 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 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

[✉]**Andrey A. Vasin** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vasin_dr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6261-3086

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

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

Введение

Контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИ-ОПП) – явление давно известное в клинической медицине [1]. При проведении чрескожного коронарного вмешательства с внутриаартериальным введением йодсодержащего препарата существует достаточно высокая вероятность развития КИ-ОПП, в связи с чем разработаны шкалы для оценки вероятности данного осложнения [2] и мероприятия по профилактике, такие как предварительная гидратация физиологическими растворами, использование низко- или изоосмолярных контрастных растворов [3].

При этом развитию КИ-ОПП после проведения компьютерной томографии (КТ) с внутривенным введением контрастного препарата (КП) уделяется менее пристальное внимание.

Ряд проведенных исследований описывает низкую вероятность развития КИ-ОПП при внутривенном введении КП, и в связи с этим предлагают не откладывать КТ с контрастированием до получения результатов креатинина (Кр) крови у «экстренных» пациентов [4–6].

В настоящее время, по данным статистики, ОПП развивается у 3–19% больных при использовании рентген-контрастных методов исследования [7, 8]. При этом у пациентов с уже имеющейся патологией почек и факторами риска частота развития ОПП может достигать 50% случаев [9].

Цель исследования – оценить частоту развития КИ-ОПП у больных с ССЗ, имеющих показания к проведению КТ с внутривенным контрастированием.

Материалы и методы

Данное исследование является проспективным рандомизированным когортным исследованием и зарегистрировано в системе clinicaltrials.gov под номером NCT04666389. В работу включались пациенты старше 18 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), направленные на проведение КТ с внутривенным контрастированием. Все больные подписали информированное согласие.

КИ-ОПП определялось как повышение уровня сывороточного креатинина (СКр) более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48 ч после введения контрастного вещества в соответствии с рекомендациями KDIGO по ОПП [10]. Уровень Кр фиксировался всем включенным пациентам до введения контраста и через 48–72 ч. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД-EPI.

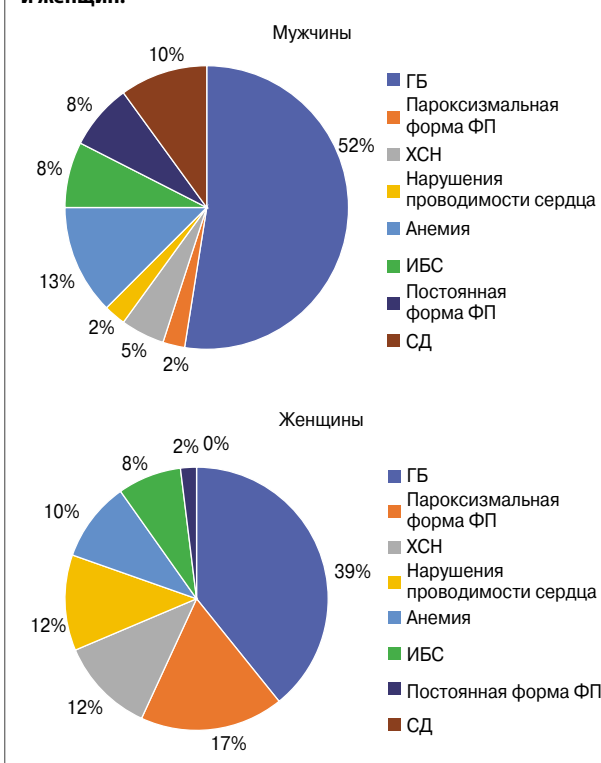
Всем больным перед вмешательством с введением йодсодержащего контрастного вещества выполнялись общеклиническое обследование, рентгенография грудной клетки, регистрировалась электрокардиограмма, проводились общий, биохимический анализ крови, коагулограмма, а также другие исследования в случае необходимости. Для контрастирования использовались низкоосмолярные растворы (йопромид, йогексол, йопамидол) в объеме 100 мл. Всем пациентам осуществлялась внутривенная гидратация физиологическими растворами до исследования и через 24 ч.

Проанализировали данные 51 больного: 26 (51%) женщин, 25 (49%) мужчин; медиана (Ме) возраста составила 69 [65–74] и 56 [46–68] лет соответственно. Наиболее частым ССЗ являлась гипертоническая болезнь (ГБ) как у мужчин, так и у женщин – 52 и 39% соответственно. Также пациенты нашей выборки имели ишемическую болезнь сердца – ИБС (13,7%), хроническую сердечную недостаточность – ХСН (15,7%), постоянную или пароксизмальную форму фибрилляции предсердий – ФП (27,5%), нарушения проводимости сердца (13,7%). У 19,6% больных наблюдалась анемия, у 7,8% – сахарный диабет (СД), у 21,6% – хроническая болезнь почек. Исходный уровень СКр составил: 101,9±20,65 (95% доверительный интервал – ДИ 93,37–110,43) у мужчин и 86,53±15,93 (95% ДИ 79,95–93,1) у женщин. Описательная характеристика представлена в табл. 1, 2.

	Мужчины	Женщины
Всего, n (%)	25 (49)	26 (51)
Возраст, лет, Ме [Q1–Q3]	56 [46–68]	69 [65–74]
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1–Q3]	26,54 [23,35–32,34]	27,45 [22,1–33,46]
СКр до проведения КТ, ммоль/л, М±SD	101,9±20,65	86,53±15,93

Препарат	Число больных	
	абс.	%
ИАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина	34	66,67
β-Адреноблокаторы	20	39,22
Метформин	4	7,84
Нестероидные противовоспалительные препараты	0	0

Рис. 1. Процентное соотношение ССЗ среди мужчин и женщин.



Статистическую обработку материала, построение графиков проводили с использованием IBM SPSS Statistics v26.0. Нормальность распределения вычисляли методами Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка, оценкой коэффициентов асимметрии и эксцесса, визуальным анализом гистограмм. При отличающемся распределении переменных от нормального использовали непараметрические методы сравнения, Ме и межквартильный размах для описания наиболее часто встречающегося признака. При нормальном распределении применяли параметрические методы сравнения, ДИ, среднее и стандартное отклонение соответственно.

Результаты

Среди всех пациентов КИ-ОПП развилось у 2 (3,92%) – женщины в возрасте 38 лет и мужчины 80 лет. Увеличение СКр через 72 ч после проведения КТ с внутривенным контрастированием составило соответственно: 17,9 мкмоль/л (25,52%) и 89,7 мкмоль/л (74,56%). Оба пациента страдали артериальной гипертензией (АГ), имели нормальный индекс массы тела. У мужчины 80 лет дополнительно наблюдались хроническая болезнь почек IIIA стадии, анемия до 87 г/л. При

этом женщине ранее не проводилось лечение АГ, а мужчина на постоянной основе принимал ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторы. Вероятно, характер проводимой терапии помимо длительности течения АГ в сочетании с развитием поражения почек мог явиться одним из факторов риска развития КИ-ОПП у пожилого пациента.

Средняя концентрация Кр у больных составила $93,62 \pm 17,48$ мкмоль/л до исследования и $95,82 \pm 27,05$ мкмоль/л – через 72 ч (95% ДИ 8,18–3,76; $p=0,457$), что не позволяет сделать заключение о значимых различиях. При этом, наоборот, у 56,9% пациентов отмечалось снижение СКр через 48–72 ч после исследования, вероятно, связанное с плановым проведением внутривенной гидратации всем больным до и после исследования.

Обсуждение

Учитывая небольшое число пациентов в нашей выборке, статистически значимых взаимосвязей между развитием КИ-ОПП и факторами риска установить не представляется возможным. Однако при сравнении 2 пациентов, у которых развилось КИ-ОПП в результате внутривенного введения КП, можно отметить значительные различия по возрасту, полу, хроническим заболеваниям и принимаемым препаратам. Это позволяет предположить необходимость контроля СКр у всех больных с ССЗ при проведении КТ с внутривенным контрастированием.

По данным мировой литературы, вероятность развития КИ-ОПП после осуществления КТ с внутривенным контрастированием составляет около 4% случаев [11, 12], что соответствует результатам, полученным в нашей работе.

Проведенные исследования показывают негативное влияние таких факторов риска, как АГ, ИБС, на развитие КИ-ОПП вследствие внутриаартериального введения КП [13, 14]. Однако соответствующих данных относительно внутривенного введения КП в настоящее время недостаточно. До конца неизвестно, насколько наличие таких ССЗ влияет на снижение функции почек в результате внутривенного контрастирования.

Также не хватает данных об увеличении вероятности развития КИ-ОПП при внутривенном контрастировании среди пациентов, получающих лечение ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в то время как при внутриаартериальном контрастировании у таких больных повышается риск развития КИ-ОПП [15, 16]. В нашем исследовании также не установлено статистически значимого влияния наличия у пациента АГ, ИБС или проводимого лечения ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на вероятность развития КИ-ОПП.

Для более точного определения факторов риска и оценки вероятности развития КИ-ОПП, развившегося в результате внутривенного введения КП, необходимы дальнейшие исследования. Следует оценить отдаленные прогнозы пациентов, перенесших КИ-ОПП, а также больных со значительным снижением СКр после внутривенного контрастирования.

Заключение

ССЗ могут повышать риск развития КИ-ОПП при проведении КТ с внутривенным контрастированием, в связи с чем рекомендуется оценивать концентрацию СКр у таких

пациентов. Необходимы дальнейшие наблюдения для полноценной оценки риска развития КИ-ОПП.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

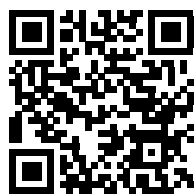
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjørup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand.* 1954;150(4):297-302.
2. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl.* 2006;100:S11-5. DOI:10.1038/sj.ki.5000368
3. Ozkok S, Ozkok A. Contrast-induced acute kidney injury: A review of practical points. *World J Nephrol.* 2017;6(3):86-99. DOI:10.5527/wjn.v6.i3.86
4. Castaldo P, Frascà GM, Brigante F, et al. Low incidence of nephrotoxicity following intravenous administration of iodinated contrast media: a prospective study. *Eur Radiol.* 2019;29(7):3927-34. DOI:10.1007/s00330-019-06147-2
5. Rudnick MR, Leonberg-Yoo AK, Litt HJ, et al. The controversy of contrast-induced nephropathy with intravenous contrast: what is the risk? *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):105-13. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.05.022
6. Neillpovitz J, Hiremath S, Rosenberg H, et al. CJEM Debate Series: contrast-enhanced imaging should not be withheld for emergency department patients as contrast-induced acute kidney injury is very uncommon. *Can J Emerg Med.* 2021;23(4):432-6. DOI:10.1007/s43678-021-00126-7
7. Kooiman J, Pasha SM, Zondag W, et al. Meta-analysis: serum creatinine changes following contrast enhanced CT imaging. *Eur J Radiol.* 2012;81(10):2554-61. DOI:10.1016/j.ejrad.2011.11.020
8. Aycock RD, Westafer LM, Boxen JL, et al. Acute kidney injury after computed tomography: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2018;71(1):44-53.e4. DOI:10.1016/j.annemergmed.2017.06.041
9. Demchuk OV, Sukmanova IA, Ponomarenko IV, Elykomov VA. Contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: Clinical significance, diagnosis, prophylaxis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(2):2255. DOI:10.15829/1728-8800-2019-2255
10. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-138. DOI:10.1038/kisup.2012.1
11. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: A double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol.* 2006;41(11):815-21. DOI:10.1097/01.rli.0000242807.01818.24
12. Park JH, Shin HJ, Choi JY, et al. Is there association between statin usage and contrast-associated acute kidney injury after intravenous administration of iodine-based contrast media in enhanced computed tomography? *Eur Radiol.* 2020;30(10):5261-71. DOI:10.1007/s00330-020-06897-4
13. Andra CA, Khairul A, Arina CA, et al. Contrast induced nephropathy in hypertensive patients after elective percutaneous coronary intervention. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci.* 2018;130(1). DOI:10.1088/1755-1315/130/1/012006
14. Mironov Olu, Sivakova OA, Fomin VV. Contrast-induced nephropathy in patients with stable coronary artery disease and 1-year prognosis. *Eurasian Hear J.* 2020;1685(3):100-5. DOI:10.38109/2225-1685-2020-3-100-105
15. Rim MY, Ro H, Kang WC, et al. The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced acute kidney injury: a propensity-matched study. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(4):576-82. DOI:10.1053/JAJKD.2012.04.017
16. Peng F, Su J, Lin J, Niu W. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system-blocking agents on the risk of contrast-induced acute kidney injury: a prospective study and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;65(3):262-8. DOI:10.1097/JJC.0000000000000189

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической болезнью почек в Российской Федерации

С.В. Недогода, А.С. Саласюк✉, И.Н. Барыкина, В.О. Смирнова, Е.А. Попова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клинико-экономическую эффективность применения дапаглифлозина у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 2–4-й стадий в Российской Федерации.

Материалы и методы. Проведен анализ «затраты-эффективность (полезность)». Разработана математическая модель, адаптированная к условиям здравоохранения РФ путем использования российских стоимостных показателей и показателей характеристик заболевания. В качестве критериев эффективности использовались годы жизни (LYG) и годы жизни, скорректированные по качеству (QALY). Учитывались только прямые медицинские затраты. Анализ «затраты-эффективность (полезность)» проводился в краткосрочном (3 года) и долгосрочном (10 лет) горизонтах.

Результаты. Применение дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии (СТ) в сравнении с СТ ХБП 2–4-й стадий в краткосрочном горизонте (3 года) является экономически целесообразным: позволяет дополнительно получить 0,042LYGs/0,035QALYs, при этом инкрементальная стоимость дополнительного года жизни составляет 827 399 руб., дополнительного года жизни с поправкой на качество – 988 424 руб., что не превышает порог готовности платить согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения 2 191 061 руб. В долгосрочном горизонте (10 лет) применение дапаглифлозина в добавление к СТ позволит дополнительно получить 0,437LYGs/0,356QALYs и приводит к снижению прямых медицинских затрат на 96 546 руб. в среднем на 1 пациента. Таким образом, в горизонте 10 лет схема терапии дапаглифлозин + СТ является строго предпочтительной или доминирующей – одновременно более эффективной и менее затратной.

Заключение. Применение дапаглифлозина в дополнение к СТ для терапии пациентов с ХБП 2–4-й стадий в долгосрочном горизонте (10 лет) позволяет продлить пребывание на преддиализных стадиях ХБП на 8 мес в среднем на 1 пациента. Схема терапии дапаглифлозин + СТ в когорте 1 тыс. пациентов с ХБП 2–4-й стадий на горизонте 10 лет позволит избежать 30 случаев госпитализаций по причине сердечной недостаточности (число больных, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить 1 неблагоприятный исход, – number needed to treat – NNT – 34), 59 случаев острого повреждения почек (NNT – 18), 73 случая смерти по всем причинам (NNT – 14).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, дапаглифлозин, анализ «затраты-эффективность (полезность)», фармакоэкономическое моделирование

Для цитирования: Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Смирнова В.О., Попова Е.А. Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической болезнью почек в Российской Федерации. Consilium Medicum. 2021;23(12):932–938. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201332

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and economic analysis of using dapagliflozin in patients with chronic kidney disease in the Russian Federation

Sergey V. Nedogoda, Alla S. Salasyuk✉, Irina N. Barykina, Viktoria O. Smirnova, Ekaterina A. Popova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the clinical and economic efficiency of the use of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 2–4 in Russian Federation.

Materials and methods. Cost-effectiveness (utility) analysis has been carried out. Mathematical model has been developed, adapted to the healthcare system of the Russian Federation by using Russian cost and patients characteristics inputs. Life years (LYG) and quality-adjusted life years

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это персистирующее в течение 3 мес или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомиче-

ской основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к дисфункции органа. ХБП характеризуется повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (инсульта,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Саласюк Алла Сергеевна** – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ. ORCID: 0000-0002-7061-6164

✉ **Alla S. Salasyuk** – D. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165

Sergey V. Nedogoda – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0001-5981-1754

Irina N. Barykina – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0002-7061-6164

(QALY) were used as efficiency criteria. Only direct medical costs were taken into account. Cost-effectiveness (utility) analysis was carried out in the short-term (3 years) and long-term horizons (10 years).

Results. The use of dapagliflozin in addition to standard therapy (ST) versus ST for CKD stage 2–4 in the short term (3 years) is cost effective: it allows you to additionally receive 0.042LYGs/0.035QALYs, while the incremental cost of an additional year of life is 827,399 rubles, an additional year of life adjusted for quality is 988,424 rubles, which does not exceed the threshold of willingness to pay according to World Health Organization recommendations 2 191,061 rubles. In the long term (10 years), the use of dapagliflozin in addition to ST will provide an additional 0.437LYGs/0.356QALYs and lead to a decrease of direct medical costs by 96,546 rubles on average for 1 patient. Thus, in the horizon of 10 years, the dapagliflozin + ST regimen is strictly preferred or dominant – at the same time more effective and less costly.

Conclusion. The use of dapagliflozin in addition to ST for the treatment of patients with CKD stages 2–4 in the long-term horizon (10 years) allows to extend the stay in the pre-dialysis stages of CKD by 8 months an average of 1 patient. Dapagliflozin therapy regimen and ST in a cohort of 1,000 patients with CKD stages 2–4 on the horizon of 10 years will avoid 30 hospitalizations due to heart failure (number needed to treat – NNT – 34), 59 cases of acute kidney injury (NNT – 18), 73 deaths from all causes (NNT – 14).

Keywords: chronic kidney disease, dapagliflozin, cost-effectiveness (utility) analysis, pharmacoeconomic modeling

For citation: Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, Smirnova VO, Popova EA. Clinical and economic analysis of using dapagliflozin in patients with chronic kidney disease in the Russian Federation. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):932–938. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201332

инфаркта миокарда), а также, при прогрессировании заболевания, приводит к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН), потребности в диализе или трансплантации почки [1]. Ожидается, что к 2040 г. ХБП займет 5-е место в списке основных причин смерти в мире [2]. Распространенность ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как артериальная гипертензия и сахарный диабет (СД), а также с ожирением и метаболическим синдромом. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации выявляют как минимум у каждого 10-го представителя общей популяции [3]. В РФ по данным эпидемиологических исследований признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста снижение функции отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний его частота возрастает до 26% [4]. Основными причинами развития ХБП 5-й стадии являются СД (46,9%), артериальная гипертензия (28,8%) и в меньшей степени гломерулонефрит (7,1%) и поликистозные болезни (2,8%) [5]. В патогенезе ХБП существенное значение имеют кардиоваскулярные изменения, которые являются доминирующей причиной смертности в этой популяции пациентов [3].

Экономические затраты, ассоциированные с ХБП, являются существенным бременем для системы здравоохранения [1]. В первую очередь это касается проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) – диализа и трансплантации почки, которая жизненно необходима пациентам с ТПН. Поэтому существует выраженный диссонанс между долей больных с ТПН и долей расходов бюджетов здравоохранения. Так, существенная расходная часть бюджетов систем здравоохранения, направляемая на обеспечение ЗПТ, непропорциональна относительно небольшой доле этих пациентов в общей структуре заболеваемости [6].

В РФ, по данным Регистра Российского диализного общества, в 2015 г. различные виды ЗПТ получали более 35 тыс. человек, ежегодный прирост числа этих пациентов в среднем составляет 10,8% [7]. В нашей стране средний возраст пациентов, получающих ЗПТ, составляет 47 лет, т.е. в значительной мере страдает молодая, трудоспособная

часть населения. В настоящее время, несмотря на определенный прогресс в развитии ЗПТ в РФ в течение последних 10 лет, обеспеченность населения этими видами лечения остается в 2,5–7,0 раз ниже, чем в странах Евросоюза, в 12 раз ниже, чем в США [7]. В то же время возможности нефропротективной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование ХБП и стабилизировать функцию почек, а затраты на которую в 100 раз ниже, чем на ЗПТ, используются неэффективно. Таким образом, быстрый рост в популяции числа пациентов со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия для РФ.

В настоящее время согласно клиническим рекомендациям базовая терапия ХБП одновременно направлена на замедление темпов прогрессирования дисфункции почек (ренопротекцию), коррекцию осложнений и предупреждение развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекцию) с целью улучшения исходов болезни [3]. К базовой терапии ХБП относят диетотерапию, борьбу с ожирением и курением, коррекцию нарушений углеводного обмена, лечение препаратами, ингибирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему – РААС (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II), ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы, некоторыми блокаторами кальциевых каналов и препаратами, улучшающими микроциркуляцию. По влиянию на комбинированный исход, включающий развитие ТПН и сердечно-сосудистых осложнений, оценивают эффективность лечения пациентов с ХБП.

Однако не прекращаются поиски новых эффективных стратегий терапии таких пациентов.

Дапаглифлозин (Форсига®) является первым одобренным к применению в России селективным ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2), который показан для лечения ХБП у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения скорости клубочковой фильтрации, наступления ТПН, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН)¹.

Смирнова Виктория Олеговна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0002-0646-5824

Попова Екатерина Андреевна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID: 0000-0002-3498-7718

Viktoria O. Smirnova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0002-0646-5824

Ekaterina A. Popova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. ORCID: 0000-0002-3498-7718

¹Государственный реестр лекарственных средств. Лекарственный препарат дапаглифлозин (Форсига®). РУ ЛП-002596, дата регистрации 21.08.2014. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7e308a20-7f4f-4f14-9152-3ba83f385423&t= Ссылка активна на 26.06.2021.

Относительно недавно опубликованы результаты исследования DAPA-CKD, которые признаны наиболее значимым достижением в лечении ХБП более чем за 20 лет. Исследование DAPA-CKD – это международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы с участием 4304 пациентов, целью которого было оценить эффективность препарата дапаглифлозин в дозе 10 мг по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП 1–4-й стадий с повышенной экскрецией альбумина с мочой независимо от наличия СД 2-го типа [8]. В данном исследовании продемонстрировано, что дапаглифлозин в дополнение к стандартной терапии (СТ) ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина снижает относительный риск ухудшения функции почек, развития ТПН и смерти от сердечно-сосудистых или почечных осложнений на 39% по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,61; 95% доверительный интервал 0,51–0,72; $p < 0,0001$) у пациентов с ХБП 1–4-й стадий и повышенной экскрецией альбумина с мочой. Снижение абсолютного риска составило 5,3% за медиану времени в исследовании продолжительностью 2,4 года. Дапаглифлозин также значительно снизил относительный риск общей смертности на 31% (снижение абсолютного риска на 2,1%; отношение рисков 0,69; 95% доверительный интервал 0,53–0,88; $p = 0,0035$) по сравнению с плацебо.

Таким образом, назначение дапаглифлозина является прорывной стратегией при ведении пациентов с ХБП, в связи с чем проведение фармакоэкономического анализа применения лекарственного препарата дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ ХБП 1–4-й стадий методом моделирования с использованием анализа «затраты-эффективность (полезность)» является актуальным, что и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы

В ходе настоящего исследования разработана аналитическая модель принятия решений в MS Excel 2016, которая позволяет провести анализ «затраты-эффективность (полезность)» при применении дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ для лечения ХБП 1–4-й стадий. В качестве источника данных об эффективности и безопасности для разработки модели использованы результаты исследования DAPA-CKD [8].

При проведении клинико-экономического анализа руководствовались Методическими рекомендациями по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (утверждены приказом ФГБУ ЦЭКМП от 29.12.2018 №242-од).

Исходно в качестве индивидуальных данных пациентов в модели заложены характеристики пациентов исследования DAPA-CKD [8]. При адаптации модели для РФ использованы данные ретроспективного когортного исследования «Эпидемиология ХБП», целью которого явилось описание доступных клинических и демографических характеристик больных с ХБП, оценка ее встречаемости по обращаемости в первичное звено, а также анализ клинических исходов и текущей терапии ХБП в г. Кирове [9].

Модель использует марковскую структуру перехода между состояниями. Прогрессирование заболевания моделируется посредством переходов между дискретными состояниями здоровья, характеризующимися стадией ХБП, и ЗПТ с уменьшением полезности и исходами в зависимости от состояния. Кроме того, модель фиксирует частоту госпитализаций по поводу СН и острого повреждения почек (ОПП) с помощью метода обобщенных оценочных

уравнений. Состояния здоровья, описывающие эти события, считаются временными, т.е. пациенты остаются в состоянии здоровья в течение 1 цикла, что ассоциировано с дополнительными затратами и снижением полезности, обусловленными конкретным событием. Смертность пациентов моделируется путем применения параметрических моделей выживаемости, описывающих смертность от всех причин, и не стратифицируется по причинам смерти. При параметризации использовалась модель распределения Вейбулла, которое показало наиболее достоверные результаты при оценке долгосрочной выживаемости.

В модель заложены следующие базовые показатели: численность когорты – 1 тыс. человек, горизонт моделирования – краткосрочный (3 года) и долгосрочный (10 лет). В качестве критериев эффективности приняты годы жизни (LYG) и годы жизни, скорректированные по качеству (QALY). Начиная со 2-го года затраты дисконтировались на 5% ежегодно. Результаты анализа «затраты-эффективность (полезность)» представлены в виде разницы затрат, эффективности, инкрементного показателя соотношения затрат и эффективности (стоимость дополнительной единицы эффективности). Последний сравнивался с порогом готовности платить, рассчитанным по методике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), адаптированной для РФ отечественными исследователями, который составляет 3 валовых внутренних продукта (ВВП) на душу населения [10].

В модели учитывались прямые медицинские затраты в расчете на одного пациента:

- затраты на лекарственную терапию;
- затраты, связанные с течением и декомпенсацией ХБП (на амбулаторном и госпитальных этапах);
- затраты на терапию нежелательных явлений (НЯ).

Для определения структуры и стоимости стандартной лекарственной терапии, а также стоимости прямых медицинских затрат на ведение пациентов в каждой из стадий ХБП использовались данные фармакоэпидемиологического исследования О.Н. Котенко и соавт. «Стоимость хронической болезни почек в РФ» [11]. Стоимость ведения пациентов с различными стадиями ХБП рассчитана авторами с использованием методики анализа «стоимости болезни» [включая прямые медицинские затраты на лекарственную терапию, диализ и госпитализации (помимо диализа), а также амбулаторные посещения] в расчете на 1 пациента. При этом средняя стоимость лекарственной терапии рассчитывалась с учетом эпидемиологических данных о распределении приема препаратов, средних дозах и международных непатентованных наименований в реальной клинической практике.

Стоимость терапии дапаглифлозином определялась по данным мониторинга закупок лекарственных средств IQVIA за 2021 г.² Вероятность прекращения терапии дапаглифлозином принята равной таковой в исследовании DAPA-CKD.

Для расчета прямых медицинских затрат на оказание стационарной помощи больным с ХБП при плановой и экстренной госпитализации для купирования НЯ, а также по поводу госпитализации по причине СН и развития ОПП использованы коэффициенты затратноемкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ)³, и средний норматив финансовых затрат на 1 госпитализацию в круглосуточный стационар (КС) – 37 382,30 руб., дневной стационар (ДС) – 22 261,50 руб. или в отделение медицинской реабилитации – 38 617,00 руб. в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 28.12.2020 №2299 «О программе госу-

²Информационно-аналитическая система IQVIA. Режим доступа: <https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia>. Ссылка активна на 26.06.2021.

³Письмо Минздрава России №11-7/И/2-20691, ФФОМС №00-10-26-2-04/11-51 от 30.12.2020 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».

Таблица 1. КСГ, применяемые при лечении осложнений ХБП и развитии НЯ

№	КСГ	Заболевание/состояние, требующее оказания медицинской помощи	КЗ	Код профиля	Профиль	Условие оказания помощи
31	ds13.001	Застойная СН	0,8	13	Кардиология	ДС
42	ds18.001	Гломерулярные болезни, почечная недостаточность (без диализа)	1,6	18	Нефрология (без диализа)	ДС
104	ds29.001	Ампутация пальцев нижней конечности	1,44	29	Травматология и ортопедия	ДС
107	ds29.004	Лекарственный остеопороз с патологическим переломом	1,05	29	Травматология и ортопедия	ДС
132	ds35.001	Инсулинонезависимый СД с кетоацидозом	1,08	35	Эндокринология	ДС
133	ds35.002	Дегидратация	1,41	35	Эндокринология	ДС
133	ds35.002	Медикаментозная гипогликемия без комы	1,25	36	Прочее	ДС
144	ds37.003	Услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего травму опорно-двигательной системы	1,52	37	Медицинская реабилитация	ДС
42	ds18.001	Гломерулярные болезни, почечная недостаточность (без диализа)	1,6	18	Нефрология (без диализа)	ДС
255	st29.009	Ампутация пальцев нижней конечности	0,79	29	Травматология и ортопедия	КС
235	st27.008	Застойная СН	0,78	27	Терапия	КС
326	st35.002	Инсулинонезависимый СД с кетоацидозом	1,49	35	Эндокринология	КС
102	st16.003	Лекарственный остеопороз с патологическим переломом	0,68	16	Нейрохирургия	КС
328	st35.004	Медикаментозная гипогликемия без комы	1,25	35	Эндокринология	КС
337	st36.004	Последующее обследование после лечения перелома	0,32	36	Прочее	КС
119	st18.001	Почечная недостаточность	1,66	18	Нефрология (без диализа)	КС
337	st36.004	Состояние выздоровления после лечения перелома	0,32	36	Прочее	КС
331	st35.007	Дегидратация	1,06	35	Эндокринология	КС

Таблица 2. Стоимостные показатели, использованные в модели

	Стоимость, руб.	Источник
<i>Затраты на лекарственную терапию (за 1 год)</i>		
Дапаглитозин	27 302	IQVIA ²
СТ	0,00	Затраты на СТ учтены в прямых медицинских затратах, ассоциированных с различными стадиями ХБП
<i>Прямые медицинские затраты, ассоциированные с различными стадиями ХБП (за 1 год)</i>		
ХБП 1	3603	[11]
ХБП 2	5509	[11]
ХБП 3а	10 765	[11]
ХБП 3б	14 970	[11]
ХБП 4	35 233	[11]
ХБП 5 (пре-ЭПТ)	437 205	[11]
Диализ	1 376 958	[11]
Трансплантация почки (первично)	1 952 270	[11]
Трансплантация почки (последующие года)	122 506	[11]
<i>Прямые медицинские затраты, ассоциированные с госпитализацией (за 1 случай оказания медицинской помощи)</i>		
По причине СН	28 094	КСГ
По причине ОПП	30 853	КСГ
<i>Прямые медицинские затраты, ассоциированные с наступлением НЯ (за 1 случай оказания медицинской помощи)</i>		
Дегидратация	22 295	КСГ
Тяжелая гипогликемия	23 535	КСГ
Перелом	33 201	КСГ
Диабетический кетоацидоз	25 315	КСГ
Ампутация	29 366	КСГ

дарственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов»⁴. В случае экстренной госпитализации к затратам прибавляли стоимость вызова бригады скорой медицинской помощи (расходы 2 713,40 руб. на 1 вызов)³. Ввиду отсутствия данных о фактическом распределении случаев госпитализации между ДС и КС предполагалось, что распределение было равномерным.

Поскольку средняя базовая ставка ДС и КС по РФ отличается от среднего норматива финансовых затрат на 1 случай госпитализации ввиду формирования нормированного страхового запаса в территориальных фондах обязательного медицинского страхования (ОМС) и выделения части средств на высокотехнологичную медицинскую помощь⁵, в соответствии с Методическими рекомендациями по сравнительной клинко-экономической оценке лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ ЦЭКМП от 29.12.2018 №242-од⁶, использовались поправочные коэффициенты (ПК) – 0,65 для ДС и 0,60 для КС соответственно:

$$C_{\text{КС}} = N_{\text{КС}} \times \text{ПК} \times K_{\text{З}_{\text{КС}}}$$

где $C_{\text{КС}}$ – средняя стоимость законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их

⁴Постановление Правительства Российской Федерации «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» (подготовлен Минздравом России 27.12.2020).

⁵Федеральный закон от 08.12.2020 №391-ФЗ «О бюджете Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». Режим доступа: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?searchres=&bpas=cd000000&intelsearch=08.12.2020+N+391-%D4%C7+&sort=-1>. Ссылка активна на 26.06.2021.

⁶Методические рекомендации по проведению сравнительной клинко-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ ЦЭКМП от 29.12.2018 №242-од. Режим доступа: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/> Ссылка активна на 26.06.2021.

Таблица 3. Результаты анализа затрат и анализа «затраты-эффективность» на 1 пациента при применении дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ, горизонт моделирования 10 лет

Горизонт анализа	Краткосрочный (3 года)			Долгосрочный (10 лет)		
Критерий/затраты, руб./вмешательство	Дапаглифлозин + СТ	СТ	Разница	Дапаглифлозин + СТ	СТ	Разница
LYGs	2,884	2,842	0,042	8,174	7,737	0,437
ICER _{LYG} /ППП	827 399/2 191 061 Дапаглифлозин + СТ – затратно-эффективная технология			Дапаглифлозин + СТ – строго предпочтительная (доминантная) технология		
QALYs	2,204	2,169	0,035	6,203	5,847	0,356
ICER _{QALY} /ППП	988 424/2 191 061 Дапаглифлозин + СТ – затратно-эффективная технология			Дапаглифлозин + СТ – строго предпочтительная (доминантная) технология		
Прямые затраты, руб., из них:	231 927	197 084	34 843	1 078 032	1 174 578	-96 546
Стоимость ведения пациентов:						
лекарственная терапия (дапаглифлозин)	68 964	0	68 964	143 994	0	143 994
стоимость ведения ХБП (за исключением ЗПП)	72 027	77 402	-5375	210 376	217 058	-6681
Стоимость событий:						
диализ	62 938	88 666	-25 728	508 988	688 872	-179 884
трансплантация почек	21 647	24 544	-2897	197 461	251 127	-53 666
госпитализация по поводу ХСН	451	795	-345	1347	2068	-721
ОПП	1319	1814	-495	4634	6111	-1477
НЯ	4581	3862	719	11 232	9343	1889
Примечание. ППП – пероральные гипогликемические препараты						

структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; N_{KC} – средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; ПК – поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки (средняя стоимость законченного случая лечения в стационарных условиях, включенного в КСГ) от норматива финансовых затрат (коэффициент сложности лечения пациента с СД 2-го типа); $K3_{KC}$ – КЗ КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации.

КСГ, использованные для расчета прямых медицинских затрат, представлены в табл. 1. Рассчитанные стоимостные показатели, использованные в модели, приведены в табл. 2.

Анализ «затраты-эффективность (полезность)». Поскольку при проведении анализа эффективности выявлена различная клиническая эффективность дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ ХБП 2–4-й стадий, при проведении собственно фармакоэкономического анализа применен анализ «затраты-эффективность (полезность)», в качестве критериев эффективности использовались LYG и QALY, горизонт анализа составил 3 и 10 лет.

При условии, если стратегия дапаглифлозин + СТ характеризуется большей эффективностью и меньшими затратами, результат анализа приводился в виде разницы затрат и эффективностей.

При условии, что более эффективная стратегия дапаглифлозин + СТ требует больших затрат на достижение единицы эффективности, чем СТ, дополнительно рассчитывался инкрементальный показатель соотношения затрат и эффективности (ICER) по формуле:

$$ICER = (Cost1 - Cost2) / (Ef1 - Ef2),$$

где ICER – инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность»; Ef1 – эффективность лечения при использовании 1-го метода; Ef2 – эффективность лечения при

использовании 2-го метода; Cost1, Cost2 – затраты на использование 1 и 2-го методов соответственно.

Данный показатель отражает стоимость дополнительной единицы эффективности, в настоящем исследовании – дополнительного LYG или QALY при добавлении дапаглифлозина к СТ. Далее полученные инкрементальные коэффициенты сравнивались с рассчитанным на основании данных о размере ВВП 2020 г. (106 967 млрд руб.)⁷ и численности постоянного населения в среднем за 2020 г. (146 459 803)⁸ порогом готовности платить (3 ВВП на душу населения), который на 2021 г. составил 2 191 061 руб.

Результаты

Анализ «затраты-эффективность (полезность)» показал, что в краткосрочном горизонте (3 года) схема применения дапаглифлозина в дополнение к СТ позволит получить дополнительно 0,042LYGs и 0,035QALYs. При этом ICER_{LYG} составил 827 399 руб., ICER_{QALY} – 988 424 руб., что не превышает значения порога готовности платить согласно рекомендациям ВОЗ (2 191 061 руб.). Таким образом, применение дапаглифлозина в составе СТ ХБП является затратно-эффективной стратегией в сравнении с СТ.

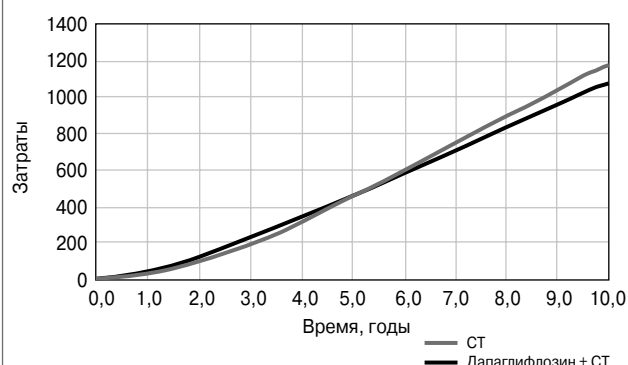
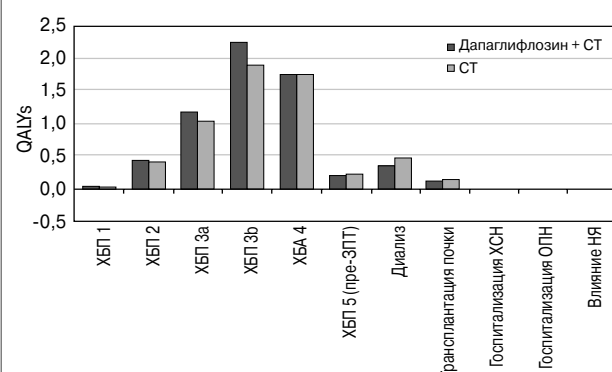
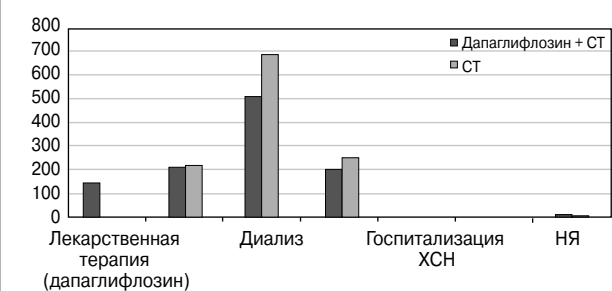
В долгосрочном горизонте (10 лет) применение дапаглифлозина в дополнение к СТ позволит получить дополнительно 0,437LYGs и 0,356QALYs, а также приводит к снижению затрат на 96 546 руб. в среднем на 1 пациента. Следовательно, в долгосрочной перспективе применение дапаглифлозина в составе СТ ХБП по сравнению со СТ является строго предпочтительной или доминантной стратегией (табл. 3).

Стоит отметить, что при анализе общих затрат на 1 пациента начиная с 5-летнего периода терапия, включающая дапаглифлозин, начинает быть доминирующей в плане экономической выгоды над СТ ХБП (рис. 1).

При анализе смоделированной продолжительности нахождения пациента на различных стадиях ХБП показано,

⁷Федеральная служба государственной статистики. Национальные счета. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/accounts>. Ссылка активна на 26.06.2021.

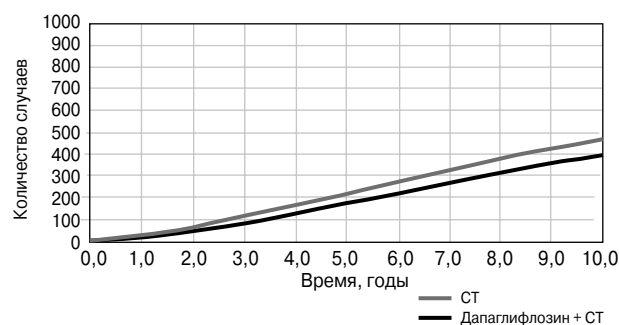
⁸Федеральная служба государственной статистики. Численность постоянного населения в среднем за год. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. Ссылка активна на 26.06.2021.

Рис. 1. Затраты на 1 пациента на 10-летнем горизонте моделирования, тыс. руб.**Рис. 2. QALYs на 1 пациента в зависимости от стадии ХБП на 10-летнем горизонте моделирования.****Рис. 3. Затраты на 1 пациента на 10-летнем горизонте моделирования (тыс. руб.).**

что стратегия применения дапаглифлозина + СТ приводит к более длительному нахождению пациента на преддиализных стадиях ХБП, замедляя прогрессирование заболевания (рис. 2).

Анализ вклада отдельных компонентов ведения ХБП в общие затраты на ведение 1 пациента еще раз продемонстрировал, что ЗПТ является наиболее дорогостоящим компонентом ведения пациентов с ХБП, таким образом, стратегия, приводящая к отсрочке необходимости ЗПТ, является одновременно и наиболее ресурсосберегающей (рис. 3).

Показано, что при назначении дапаглифлозина пациентам с ХБП 2–4-й стадий на горизонте моделирования 10 лет возможно продление пребывания пациента в преддиализных стадиях ХБП в среднем на 8 мес для каждого пациента (табл. 4). Согласно матрице вероятностей переходов в марковской модели, рассчитанной на основании результатов исследования DAPA-CKD, пациенты из состояний «ХБП 2–5-й стадий (пре-ЗПТ)» могли переходить на более ран-

Рис. 4. Кривые выживаемости при применении дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ, когорта 1 тыс. человек, горизонт моделирования 10 лет.**Таблица 4. Время нахождения пациента в каждой стадии (годы) при применении дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ, горизонт моделирования 10 лет**

Стадия	Дапаглифлозин + СТ	СТ	Разница
ХБП 1	0,04	0,03	0,01
ХБП 2	0,55	0,51	0,04
ХБП 3a	1,50	1,33	0,18
ХБП 3b	2,89	2,44	0,45
ХБП 4	2,30	2,30	0,00
ХБП 5 (пре-ЗПТ)	0,26	0,30	-0,04
Диализ	0,49	0,66	-0,17
Трансплантат почки	0,14	0,17	-0,04

Таблица 5. Количество предотвращенных конечных точек при применении дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ, когорта 1 тыс. пациентов, горизонт моделирования 10 лет

	Дапаглифлозин + СТ	СТ	Разница	NNT
Госпитализация СН	59	89	-30	34
ОПП	189	248	-59	18

нюю стадию заболевания, а для пациентов из состояний «диализ» и «трансплантат почки» переход в более ранние состояния «ХБП 1–5-й стадий (пре-ЗПТ)» невозможен.

При этом применение дапаглифлозина у 1 тыс. целевых пациентов в течение 10 лет позволит избежать 30 случаев госпитализаций по поводу СН, а также предотвратить 59 случаев развития ОПП. Показатель NNT (number need to treat – число больных, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить 1 неблагоприятный исход) для сравниваемых стратегий для госпитализации по поводу СН составил 34 пациента, ОПП – 18 пациентов (табл. 5).

При визуальной оценке кривых общей выживаемости, полученных в результате моделирования, отмечено, что они начинают расходиться начиная с 1 года и сохраняют эту тенденцию в течение всего горизонта исследования (рис. 4). Так, в моделируемой когорте численностью 1 тыс. пациентов количество возможных предотвращенных смертей по всем причинам на горизонте 3 года составило 29 случаев (NNT – 34), на горизонте 10 лет – 73 случая (NNT – 14).

Заключение

Применение дапаглифлозина в добавление к СТ в сравнении с СТ ХБП 2–4-й стадий в краткосрочном горизонте (3 года) является экономически целесообразным: позволяет дополнительно получить 0,042LYGs/0,035QALYs, при

этом инкрементальная стоимость дополнительного года жизни составляет 827 399 руб., дополнительного года жизни с поправкой на качество – 988 424 руб., что не превышает порог готовности платить согласно рекомендациям ВОЗ 2 191 061 руб.

В долгосрочном горизонте (10 лет) применение дапаглифлозина в добавление к СТ позволит дополнительно получить 0,437LYGs/0,356QALYs и приводит снижению прямых медицинских затрат на 96 546 руб. в среднем на 1 пациента. Таким образом, в горизонте 10 лет схема терапии дапаглифлозин + СТ является строго предпочтительной или доминирующей – одновременно более эффективной и менее затратной.

Применение дапаглифлозина в дополнение к СТ для терапии пациентов с ХБП 2–4-й стадий в долгосрочном горизонте (10 лет) позволяет продлить пребывание на преддиализных стадиях ХБП на 8 мес в среднем на 1 пациента.

Схема терапии дапаглифлозин + СТ в когорте 1 тыс. пациентов с ХБП 2–4-й стадий на горизонте 10 лет позволит избежать 30 случаев госпитализаций по причине СН (NNT – 34), 59 случаев ОПП (NNT – 18), 73 случая смерти по всем причинам (NNT – 14).

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «АСТРАЗЕНЕКА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS. During the

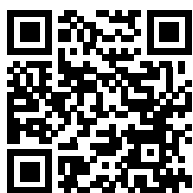
preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Литература/References

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–33. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30045-3
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016 – 40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052–90. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31694-5
3. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/469_2. Ссылка активна на 26.06.2021 [Khronicheskaya bolezn' pochek. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/469_2. Accessed: 26.06.2021 (in Russian)].
4. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ*. 2009;11(3):144–233 [Bikbov BT, Tomilina NA. Sostoianie zamestitel'noi terapii bol'nykh s khronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'iu v Rossiiskoi Federatsii v 1998–2007 gg. (Analiticheskii otchet po dannym Rossiiskogo registra zamestitel'noi pochechnoi terapii). *Nefrologiia i dializ*. 2009;11(3):144–233 (in Russian)].
5. Батушин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(6):938–47 [Batiushin MM. Khronicheskaya bolezn' pochek: sovremennoe sostoianie problemy. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2020;16(6):938–47 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-06
6. United States Renal Data System Report. Available at: <https://www.usrds.org/annual-data-report/>. Accessed: 26.06.2021.
7. Томилина Н.А., Андрусов А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ*. 2017;19(5):1–95 [Tomilina NA, Andrusov AM, Peregudova NG, Shinkarev MB. Zamestitel'naia terapiia terminal'noi khronicheskoi pochechnoi nedostatochnosti. Otchet po dannym Obshcherossiiskogo Registra zamestitel'noi pochechnoi terapii Rossiiskogo dializnogo obshchestva. Chast' pervaya. *Nefrologiia i dializ*. 2017;19(5):1–95 (in Russian)].
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46. DOI:10.1056/NEJMoa2024816
9. Батушин М.М., Касимова И.С., Гаврилов Д.В., и др. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «эпидемиология ХБП» (город Киров). *Нефрология и диализ*. 2021;23(2):192–200 [Batiushin MM, Kasimova IS, Gavrilov DV, et al. Rasprostranennost' khronicheskoi bolezn' pochek po dannym retrospektivnogo kogortnogo issledovaniia "epidemiologiia KhBP" (gorod Kirov). *Nefrologiia i dializ*. 2021;23(2):192–200 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2021-2-192-202
10. Ягудина Р.И., Куликова А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика для ВУЗов: учеб. пособие. Ростов-на-Дону: Феникс, 2017 [Iagudina RI, Kulikova AI, Serpik VG. *Farmakoeconomika dlia VUZov: ucheb. posobie*. Rostov on Don: Feniks, 2017 (in Russian)].
11. Котенко О.Н., Омеляновский В.В., Игнатова В.И., и др. Стоимость хронической болезни почек в РФ. *Клиническая нефрология*. 2021;4 [Kotenko ON, Omel'ianovskii VV, Ignat'eva VI, et al. Stoimost' khronicheskoi bolezn' pochek v RF. *Klinicheskaiia nefrologiia*. 2021;4 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Нарушение функции печени как фактор риска развития нежелательных реакций

О.Д. Остроумова^{1,2}, А.П. Переверзев^{✉1}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Нарушение функции печени – частое явление в клинической практике. Оно может протекать как бессимптомно, длительно, так и в форме острой печеночной недостаточности и фульминантного гепатита. Нарушение функции печени – полиэтиологический синдром. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в США в период с 1998 по 2008 г., основными причинами нарушения функции печени были: передозировка парацетамола (46%); идиопатическое нарушение функции печени (14%); лекарственные средства (ЛС), кроме парацетамола (11%); вирусный гепатит В (7%), другие инфекционные и неинфекционные заболевания, протекающие с поражением печени, кроме вирусных гепатитов (7%); аутоиммунный гепатит (5%); ишемический гепатит [синонимы: гипоксический гепатит, инфаркт печени (4%)]; вирусный гепатит А (3%) и болезнь Вильсона (2%). Изменение функции печени оказывает прямое влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС. Печень играет важную роль в фармакокинетики большинства ЛС. При печеночной недостаточности не только происходит снижение клиренса и элиминации ЛС, но также может нарушаться связывание ЛС с белками плазмы крови, вследствие чего изменяются процессы распределения и выведения. Портосистемное шунтирование, которое часто применяется для лечения портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени, может существенно снизить пресистемную элиминацию ЛС, тем самым увеличивая их абсорбцию. Также печень является основным органом метаболизма ЛС, а нарушение ее функции изменяет активность различных ферментов цитохрома P450. Более того, у пациентов с циррозом печени часто встречается сопутствующее нарушение функции почек, что также требует корректировки дозы ЛС, выводимых с помощью почечной экскреции. И наконец, у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (например, циррозом) отмечаются изменения фармакологических эффектов ЛС, например снижение терапевтического эффекта β-адреноблокаторов, диуретиков, опиатов и др. Учет изменений фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, которые могут иметь место у пациентов с нарушением функции печени, будет способствовать повышению качества жизни, оказания медицинской помощи и снижать риски развития нежелательных реакций у пациентов с заболеваниями печени.

Ключевые слова: лекарственные средства, безопасность, нежелательные лекарственные реакции, лекарственно-индуцированные заболевания, нарушение функции печени

Для цитирования: Остроумова О.Д., Переверзев А.П. Нарушение функции печени как фактор риска развития нежелательных реакций. Consilium Medicum. 2021;23(12):939–948. DOI:10.26442/20751753.2021.12.201234

REVIEW

Hepatic impairment as a risk factor of adverse drug reactions

Olga D. Ostroumova^{1,2}, Anton P. Pereverzev^{✉1}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

There are a lot of clinical variants of hepatic impairment ranging from asymptomatic increase in transaminases to acute liver failure and fulminant hepatitis. Hepatic impairment is a polietiological syndrome. According to the epidemiological study conducted in the United States (1998–2008), the main causes of hepatic impairment were paracetamol overdose (46%), idiopathic liver dysfunction (14%), other drugs (excluding paracetamol, 11%), viral hepatitis B (7%), other infectious and non-infectious diseases with liver damage (except for viral hepatitis) – 7%, autoimmune hepatitis (5%), ischemic hepatitis (syn. hypoxic hepatitis, liver infarction) – 4%, viral hepatitis A (3%) and Wilson's disease (2%). Hepatic impairment have a direct impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs decreasing clearance, elimination and excretion of drugs. Also Transjugular intrahepatic porto-systemic shunts, which are often used to treat portal hypertension in patients with liver cirrhosis, can significantly reduce the presystemic elimination of drugs, thereby increasing their absorption. Moreover, in patients with liver cirrhosis, concomitant renal dysfunction also requires an adjustment of the dose of drugs. Correction of pharmacotherapy in accordance to pharmacokinetic and pharmacodynamic changes of drugs ingested by patients with impaired liver function will improve the quality of medical care and reduce the risks of adverse drug reactions.

Keywords: medicines, safety, adverse drug reactions, drug-induced diseases, hepatic impairment

For citation: Ostroumova OD, Pereverzev AP. Hepatic impairment as a risk factor of adverse drug reactions. Consilium Medicum. 2021;23(12):939–948. DOI:10.26442/20751753.2021.12.201234

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Переверзев Антон Павлович** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.
E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7168-3636;
SPIN-код: 4842-3770

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN-код: 3910-6585

[✉]**Anton P. Pereverzev** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7168-3636; SPIN code: 4842-3770

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225;
SPIN code: 3910-6585

Введение

Нарушение функции печени – частое явление в клинической практике. Оно может протекать как бессимптомно, длительно, так и в форме острой печеночной недостаточности и фульминантного гепатита. Нарушение функции печени – полиэтиологический синдром. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в США в период с 1998 по 2008 г., основными причинами нарушения функции печени были: передозировка парацетамола (46%); идиопатическое нарушение функции печени (14%); лекарственные средства (ЛС), кроме парацетамола (11%); вирусный гепатит В (7%); другие инфекционные и неинфекционные заболевания, протекающие с поражением печени, кроме вирусных гепатитов (7%); аутоиммунный гепатит (5%); ишемический гепатит [синонимы: гипоксический гепатит, инфаркт печени (4%)]; вирусный гепатит А (3%) и болезнь Вильсона (2%) [1]. Во французском эпидемиологическом исследовании P. Ichaï и соавт. [2] продемонстрировано, что в период с 1986 по 2006 г. наиболее частыми причинами нарушения функции печени были: вирусный гепатит В (29%), ЛС, кроме парацетамола (21%), другие инфекционные и неинфекционные заболевания, протекающие с поражением печени, кроме вирусных гепатитов А и В (21%), идиопатическое нарушение функции печени (18%), прием парацетамола (7%) и вирусный гепатит А (5%) [2]. В третьем аналогичном по дизайну исследовании, проведенном В. Brandsaeter и соавт. [3] на территории Скандинавских стран, ведущими причинами нарушения функции печени были: идиопатическое поражение (43%), другие инфекционные и неинфекционные заболевания, протекающие с поражением печени, кроме вирусных гепатитов А и В (21%), прием парацетамола (17%), ЛС, кроме парацетамола (10%), вирусный гепатит В (8%), вирусный гепатит А (2%) [3]. Таким образом, представленные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что инфекционные и неинфекционные заболевания, а также ЛС являются одними из ведущих причин нарушения функции печени. Ввиду высокой (до 85%) смертности пациентов с нарушением функции печени необходимо назначение комплексной медикаментозной терапии согласно позициям современных клинических рекомендаций для лечения как самого заболевания/поражения печени, так и, в случае необходимости, других заболеваний, которые стали причиной развития вторичного поражения печени [4].

Для подбора рациональной лекарственной терапии у пациентов с патологией печени требуется оценить ее функцию. К сожалению, на данный момент не разработано простого эндогенного маркера, который можно было бы использовать в клинической практике для прогнозирования функции печени и подбора дозы ЛС. В настоящее время для этих целей наиболее часто используется шкала Чайлда–Пью (табл. 1) [5, 6]. Однако данная шкала имеет целый ряд ограничений (например, не позволяет оценить способность печени метаболизировать и экскретировать отдельно взятые ЛС или их комбинации), вследствие чего необходимы дальнейшие исследования для разработки более специфических и чувствительных методов оценки функции печени и подбора фармакотерапии у пациентов с нарушением функции печени.

Потенциальные изменения фармакодинамики и фармакокинетики ЛС у пациентов с нарушением функции печени

Изменение функции печени оказывает прямое влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС. Печень играет важную роль в фармакокинетике большинства ЛС. При печеночной недостаточности не только происходит снижение клиренса и элиминации ЛС, но также может нарушаться связывание ЛС с белками плазмы крови, вследствие чего изменяются процессы распределения и выведения. Порто-

Таблица 1. Классификация тяжести циррозов печени по шкале Чайлда–Пью [5, 6]

Параметр	1 балл	2 балла	3 балла
Билирубин, мкмоль/л (мг %)	<34 (2,0)	34–51 (2,0–3,0)	>51 (3,0)
Альбумин, г/л	>35	28–35	<28
ПТВ, с, или ПТИ, %	1–4 (>60)	4–6 (40–60)	>6 (<40)
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо поддается лечению
Печеночная энцефалопатия	Нет	Легкая (I–II)	Тяжелая – III–IV (рефрактерная)

Примечание. Класс А: 5–6 баллов, класс В: 7–9 баллов, класс С: 10–15 баллов; ПТИ – протромбиновый индекс.

системное шунтирование, которое часто применяется для лечения портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени, может существенно снизить пресистемную элиминацию ЛС, тем самым увеличивая их абсорбцию. Также печень является основным органом метаболизма ЛС, а нарушение ее функции изменяет активность различных ферментов цитохрома Р450 (СYP450). Более того, у пациентов с циррозом печени часто встречается сопутствующее нарушение функции почек, что также требует корректировки дозы ЛС, выводимых с помощью почечной экскреции. И наконец, у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (например, циррозом) отмечаются изменения фармакологических эффектов ЛС, например снижение терапевтического эффекта β-адреноблокаторов (β-АБ), диуретиков, опиатов и др. Цель данной статьи – информирование практикующих врачей о потенциальных рисках фармакотерапии, которые могут возникнуть у пациентов с нарушением функции печени вследствие изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, а о также подходах к подбору и расчету дозы ЛС.

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику ЛС

Хроническая печеночная недостаточность, а также цирроз печени оказывают значительное влияние на все фармакокинетические процессы: абсорбцию, распределение, метаболизм, элиминацию. Рассмотрим каждый из этих процессов подробнее.

Абсорбция. Заболевания печени часто сопровождаются нарушением функции желудочно-кишечного тракта, например повышением проницаемости кишечной стенки, что зачастую способствует развитию осложнений (например, энцефалопатии), особенно у пациентов с циррозом [7, 8]. Однако данная особенность, по всей видимости, не играет ключевой роли в изменении абсорбции ЛС. Преимущественно изменения биодоступности ЛС, вводимых per os, являются следствием снижения пресистемного метаболизма [9]. Цирроз печени может сопровождаться снижением активности ряда изоферментов СYP450, метаболизирующих многие ЛС, что приведет к значительному увеличению их биодоступности при приеме per os [10]. Так, было показано, что при приеме внутрь биодоступность ряда ЛС (таких как хлорметиазол, карведилол, лабеталол, метопролол, мидазолам, морфин, нифедипин и др.) у пациентов с циррозом печени значительно повышается. Например, в работе P. Pentikäinen и соавт. [11] показано, что у пациентов с циррозом печени более чем в 10 раз увеличивается биодоступность хлорметиазола [11]. Увеличение биодоступности в сочетании со сниженным системным клиренсом ЛС у пациентов с циррозом печени может привести к значительному увеличению площади под кривой (area under curve), что потребует обязательного снижения дозы. Например, у пациентов с циррозом печени рекомендуется начинать терапию карведилолом с 1/5 от обычной

дозы с последующей постепенной титрацией по мере необходимости [12].

Операция трансъюгулярного внутривенного портосистемного шунтирования (transjugular intrahepatic porto-systemic shunt – TIPS) часто проводится пациентам с циррозом печени для коррекции портальной гипертензии, уменьшения рисков кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и улучшения состояния при асците. Наличие портосистемных шунтов может привести к снижению печеночного кровотока и тем самым снизить метаболизм ЛС, что также будет способствовать повышению их биодоступности. Так, N. Chalasani и соавт. [13] показали, что биодоступность мидазолама при приеме внутрь статистически значимо ($p < 0,05$) увеличена у пациентов с циррозом печени, имеющих в анамнезе TIPS ($0,76 \pm 0,20$), по сравнению с контрольной группой пациентов с заболеваниями печени без операции TIPS в анамнезе ($0,27 \pm 0,14$) и здоровыми добровольцами ($0,30 \pm 0,10$) [13]. После приема внутрь мидазолам подвергается пресистемному метаболизму изоферментом CYP3A как в тканях кишечника, так и в печени. Однако именно метаболизм в стенке кишечника является основным фактором, определяющим биодоступность мидазолама при приеме *per os* [14]. Выраженное снижение метаболизма препарата у пациентов с циррозом печени, перенесших TIPS, было результатом снижения именно активности CYP3A в кишечнике. Это означает, что потенциально пациенты с циррозом печени, имеющие в анамнезе TIPS и другие операции портосистемного шунтирования, находятся в группе риска передозировки и развития нежелательных реакций (НР) ЛС-субстратов CYP3A в случае отсутствия коррекции дозы [9].

Однако в ряде случаев у пациентов с нарушением функции печени биодоступность ЛС не повышается, а, наоборот, снижается. Так, показано, что у пациентов с холестазом уменьшается всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, E, К), что может потенциально приводить к их дефициту и развитию ассоциированных патологических состояний [15].

Распределение. Изменение степени связывания ЛС с белками плазмы крови у пациентов с циррозом печени является важным фактором, определяющим профиль эффективности и безопасности фармакотерапии ввиду того, что фармакологический эффект оказывает только та фракция ЛС, которая находится в не связанном с белками плазмы крови состоянии [16]. Для многих препаратов, которые обладают сильной связью с альбумином или α_1 -кислым гликопротеином, у пациентов с хроническим заболеванием печени наблюдаются значительно более высокие уровни фракции ЛС, не связанной с белками плазмы крови, чем у лиц без поражения печени, вследствие снижения синтеза альбумина и α_1 -кислого гликопротеина, накопления эндогенных продуктов обмена веществ (например, билирубина), которые препятствуют связыванию ЛС с белками плазмы крови, а также структурных изменений альбумина и α_1 -кислого гликопротеина [16, 17]. В результате может увеличиваться объем распределения некоторых ЛС. Например, возможно значительное увеличение объема распределения водорастворимых ЛС (например, аминогликозидов) у пациентов с асцитом, что потребует назначения больших нагрузочных доз. Так, кажущийся объем распределения цефодизима у пациентов с циррозом печени в 3 раза больше по сравнению с таковым у здоровых людей [15, 18]. Риск изменения объема распределения выше у лиц с хроническими заболеваниями печени (например, циррозом) по сравнению с пациентами, имеющими острые заболевания печени (например, острый вирусный гепатит) [17].

Важность учета степени связывания ЛС с белками плазмы наглядно иллюстрируется на примере напроксена. В работе R. Williams и соавт. [19] изучались изменения фармакокинетики напроксена после однократного и мно-

гократного приема у пациентов с алкогольным циррозом печени [19]. Было показано, что фракция препарата, находящаяся в связанном с белками плазмы крови состоянии, у больных с алкогольным циррозом печени снижалась, а не связанная с белками плазмы крови фракция, соответственно, увеличивалась в 2–4 раза по сравнению со здоровыми субъектами. Вследствие этого у пациентов с алкогольным циррозом печени наблюдались выраженное (на 60%) снижение отношения «клиренс свободной фракции/биодоступность напроксена ($Cl_{unbound}/F$)», а также увеличение объема распределения напроксена [19].

Элиминация Метаболизм

Печень – главный орган, участвующий в метаболизме ЛС. Известно, что наличие у пациента хронических заболеваний печени ассоциировано с изменениями метаболизма (преимущественно ферментов фазы I и в меньшей степени – ферментов фазы II) большого количества ЛС вследствие нарушения кровотока и ишемии гепатоцитов [20–22]. Степень снижения активности метаболизма пропорциональна увеличению тяжести нарушения функции печени [23–27]. Например, в работах A. Adedoyin и соавт. [28], R. Branch и соавт. [29] у пациентов с хроническими заболеваниями печени легкой и средней степени тяжести пероральный клиренс S-мефенитоина был значительно снижен (до 20%), а пероральный клиренс дебризохина не изменился по сравнению с исходными значениями [28, 29]. S-мефенитоин метаболизируется почти исключительно с помощью CYP2C19, а дебризохин является ЛС-зондом для изучения изменений активности CYP2D6. Таким образом, можно предположить, что у пациентов, вошедших в исследование, наблюдалось более выраженное изменение активности CYP2C19 по сравнению с CYP2D. В работе R. Frye и соавт. [30] для изучения изменений активности изоферментов CYP450 здоровым субъектам и пациентам с различной этиологией и тяжестью заболевания печени *per os* вводили комбинацию кофеина, мефенитоина, дебризохина и хлорзоксазона (ЛС-зонды для изучения изменений активности CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1 соответственно). Показано, что на ранней стадии заболевания печени преимущественно снижается клиренс ЛС, метаболизирующихся CYP2C19, тогда как клиренс ЛС, метаболизирующихся CYP1A2, CYP2D6 и CYP2E1, изменяется в незначительной степени по сравнению с таковым у здоровых добровольцев. У пациентов с декомпенсированной терминальной стадией нарушения функции печени, наоборот, в наибольшей степени снижается клиренс ЛС, метаболизирующихся CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1 [30]. Реакции конъюгации (например, глюкуронирование) у пациентов с нарушением функции печени изменяются в меньшей степени по сравнению с реакциями, опосредованными CYP450 [31–33], что продемонстрировано в исследованиях бензодиазепинов: клиренс оксазепам, лоразепам и темазепам, которые в основном элиминируются путем глюкуронизации, не снижается у пациентов с циррозом печени, тогда как клиренс диазепам и мидазолам (оба метаболизируются с участием изоферментов фазы I) снижается [32, 34–38]. Точная причина подобных изменений не установлена. Возможно, у пациентов с нарушением функции печени происходит активация фермента уридин-5-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ, Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase – UGT), находящейся в неактивированном состоянии [32], либо увеличение активности УДФ-ГТ в оставшихся жизнеспособных гепатоцитах [39], либо усиление внепеченочной глюкуронизации [38, 40]. Однако в нескольких более поздних исследованиях показано снижение глюкуронизации таких препаратов, как морфин, дифлунизал, лорметазепам, оксазепам, ламотриджин, зидовудин и микофенолата мофетил,

у пациентов с поздними стадиями цирроза печени [41–47]. Это, по всей видимости, объясняется тем, что в более ранние исследования вошли пациенты с легкой и умеренной степенью нарушения функции печени [32].

Возможно также, что заболевание печени по-разному влияет на активность различных изоформ УДФ-ГТ, как это было показано для изоферментов CYP450 [25]. Так, M. Congiu и соавт. [48] оценивали изменение уровней матричной РНК различных изоформ УДФ-ГТ в гистологических препаратах печени пациентов с различной степенью выраженности фиброза [48]. Авторами не выявлено снижения матричной РНК УДФ-ГТ или отдельных изоформ УДФ-ГТ, однако показано наличие потенциальной возможности снижения глюкуронизации ЛС в печени при наличии в ней активного воспалительного процесса [48].

Экскреция

Экскреция с желчью. Уменьшение клиренса ЛС вследствие нарушения их экскреции с желчью часто наблюдается у пациентов как с внепеченочным (например, с холелитиазом, склерозирующим холангитом, раком желчевыводящих путей или поджелудочной железы), так и внутрипеченочным (например, вследствие функциональных нарушений секреторной функции печени) холестазами [49]. Так, в целом ряде исследований [50–55] у пациентов с обструкцией желчных путей выявлено нарушение выведения с желчью некоторых антибактериальных препаратов (например, ампициллина, пиперациллина, цефалоспоринов, клиндамицина, ципрофлоксацина), что потенциально может привести к их кумуляции и повышать риски развития НР.

Кроме того, обструкция желчевыводящих путей может привести к снижению метаболического клиренса ЛС вследствие печеночно-клеточного повреждения. В работе J. George и соавт. [23] показано снижение активности нескольких CYP (например, CYP2C и CYP2E1) в гистологических препаратах печени, полученных от пациентов с терминальной стадией цирроза печени как с наличием, так и с отсутствием холестаза. Активность CYP3A была снижена только в гистологических препаратах печени, взятых от пациентов с циррозом без холестаза [23].

Почечная экскреция. Гепаторенальный синдром представляет собой прогрессирующую почечную недостаточность, возникающую у пациентов с хроническим заболеванием печени при отсутствии клинических, лабораторных или анатомических признаков других потенциальных причин развития почечной недостаточности, что может быть ассоциировано со снижением почечной экскреции ряда ЛС, таких как, например, диуретики (фуросемид, буметанид), антагонисты H_2 -рецепторов (циметидин, ранитидин), леветирацетам и др. [56–61].

В исследовании G. Granneman и соавт. [61] у пациентов с циррозом печени и нарушением функции почек обнаружено снижение почечного клиренса темафлоксацина в среднем на 54%.

Представленные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с нарушением функции печени необходимо проводить коррекцию дозы ЛС, элиминируемых не только печенью, но и почками.

В табл. 2 [1–92] приведены примеры изменения фармакокинетических параметров ЛС у пациентов с нарушением функции печени.

Изменения фармакодинамики ЛС у пациентов с нарушением функции печени

У пациентов с циррозом печени может изменяться не только фармакокинетика, но и фармакодинамика ЛС, например вследствие нарушения связывания с рецепторами или изменений внутренней активности ЛС (связавшись с рецептором, различные препараты проявляют разную способность вызывать эффект, т.е. внутреннюю активность).

Наиболее выраженные изменения фармакодинамики у пациентов с циррозом печени отмечены при применении β -АБ (пропранолола, метипранолола), диуретиков (например, фуросемида, триамтерена, торасемида, буметамида), опиоидных анальгетиков, анксиолитиков и седативных средств [9]. Так, у больных с циррозом печени по сравнению с пациентами без цирроза печени применение β -АБ и диуретиков ассоциировано со снижением их терапевтической эффективности, а анальгетиков, анксиолитиков и седативных средств, – наоборот, с увеличением терапевтической эффективности и потенциального риска развития НР и лекарственно-индуцированных заболеваний [9, 57, 62–66].

В основе снижения терапевтической эффективности β -АБ у пациентов с циррозом печени лежит снижение плотности и чувствительности β -адренорецепторов в мононуклеарных клетках [62, 67], а в основе снижения терапевтической эффективности диуретиков – уменьшение количества функционирующих нефронов [68].

В отличие от β -АБ и диуретиков, назначение опиоидных анальгетиков, анксиолитиков и седативных средств пациентам с циррозом печени ассоциировано с повышением терапевтической эффективности этих классов ЛС по сравнению с назначением их лицам без патологии печени, что может приводить к значительному увеличению риска развития печеночной энцефалопатии [69–71].

Точная причина данных изменений не выявлена. Потенциально усиление эффекта может быть вызвано увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера, повышением тонуса γ -аминомаслянокислотно (ГАМК)-ергической системы или увеличением количества ГАМК-рецепторов [72].

Примеры ЛС, которые требуют особого внимания при назначении пациентам с нарушением функции печени

ЛС, обладающие анальгетической активностью. В настоящее время отсутствуют специальные рекомендации, касающиеся режима дозирования и выбора анальгетиков у тяжелобольных пациентов с печеночной недостаточностью, доступные литературные данные о их эффективности и безопасности ограничены.

Опиоиды – это класс наркотических анальгетиков, назначаемых пациентам с умеренной и сильной болью.

Морфин метаболизируется путем глюкуронизации до 2 основных метаболитов, морфин-3-глюкуронида (Morphine-3-glucuronide, M3G) и морфин-6-глюкуронида (M6G). M6G – это вещество, обладающее выраженной анальгетической активностью, превышающей эффективность исходного вещества – морфина. M3G, напротив, не имеет анальгетической активности, но может вызывать нейротоксические НР, такие как спутанность сознания. У пациентов с нарушениями функции печени возможна аккумуляция морфина вследствие снижения клиренса и/или увеличения периода полувыведения. Для профилактики потенциальных осложнений фармакотерапии рекомендуется назначение более низких доз с сохранением обычной кратности введения. По мере прогрессирования заболевания и увеличения тяжести печеночной недостаточности следует рассмотреть вопрос об увеличении интервалов между введениями препарата [73–77].

Оксикодон метаболизируется в печени с участием изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 до 2 метаболитов, однако ни один из них не обладает анальгетической активностью. При тяжелой печеночной недостаточности максимальная концентрация данного препарата увеличивается на 40%, а период полувыведения оксикодона в лекарственной форме немедленного высвобождения увеличивается до 4,6–24,4 ч (в среднем 14 ч). В связи с этим для профилактики потенциальных НР и лекарственно-индуцированных заболеваний у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью

первоначальная доза оксикодона должна быть снижена до 30–50% от стандартной рекомендованной начальной дозы [73–77].

Кодеин и меперидин. Назначение обоих этих препаратов пациентам с печеночной недостаточностью не рекомендуется. Кодеин – это пролекарство, которое в печени трансформируется в морфин с участием изофермента CYP2D6. У пациентов с нарушением функции печени изменяется процесс биотрансформации кодеина в морфин, а следовательно, снижается эффективность контроля боли. Меперидин метаболизируется в печени с участием CYP3A4 до нормеперида. У пациентов с заболеваниями печени клиренс меперида снижается, а его период полувыведения удлиняется, в связи с чем повышается риск развития НР, в том числе судорожного синдрома [73–77].

Гидроморфон и гидрокодон. Гидроморфон подвергается реакциям глюкуронирования в печени с образованием метаболитов, которые не обладают анальгетическими свойствами, но потенциально могут оказывать нейротоксичное действие. Гидрокодон является пролекарством, которое метаболизируется под действием CYP2D6 до гидроморфона и других метаболитов, и в подавляющем большинстве случаев применяется в комбинации с неопиоидами (например, парацетамолом) для контроля болевого синдрома. У пациентов с тяжелым заболеванием печени начальные дозы каждого препарата следует снизить до 50% от обычных (назначаемых пациентам без поражения печени). По мере дальнейшего снижения функции печени для профилактики передозировки и снижения рисков развития осложнений фармакотерапии может потребоваться увеличение интервалов между введениями [73–77].

Основным изоферментом, участвующим в метаболизме фентанила, является CYP3A4 [73, 75]. В исследованиях с однократным болюсным введением препарата у пациентов с нарушением функции печени не выявлено клинически значимых изменений фармакокинетики фентанила, однако при использовании высоких доз препарата и после повторных введений отмечено увеличение периода полувыведения. Некоторые эксперты предполагают, что фентанил является наиболее предпочтительным опиоидом для контроля болевого синдрома у пациентов с нарушением функции печени [73, 75].

Следует отметить, что назначение неадекватно низких доз опиоидных анальгетиков пациентам с нарушением функции печени, находящимся в тяжелом и критическом состоянии, из-за опасений описанных ранее осложнений и иных НР (седация, угнетение дыхания и др.) может привести к недостаточной анальгезии и ухудшению состояния пациента. Поэтому оптимальной стратегией применения опиоидных анальгетиков у пациентов с нарушением функции печени следует считать тщательный выбор анальгетика (приоритет отдается препаратам короткого действия, например фентанилу), принцип, предполагающий начало терапии с низких доз с последующей постепенной и осторожной титрацией. Также рекомендуется проведение регулярного (ежедневного) мониторинга маркеров функции печени (международное нормализованное отношение, протромбиновое время – ПТВ, уровни трансаминаз и билирубина) [78–83].

Парацетамол является одним из наиболее широко применяемых в клинической практике анальгетиков как в качестве монотерапии, так и в комбинации с опиоидами для лечения острой и хронической боли [79, 84]. У пациентов с хронической печеночной недостаточностью отмечаются снижение активности метаболизма парацетамола и увеличение периода полувыведения данного ЛС, что обусловлено более высокими концентрациями препарата в плазме крови по сравнению с таковыми у людей без нарушения функции печени, и, соответственно, имеет место увеличение риска развития НР [84]. Важно помнить, что

часть парацетамола метаболизируется в печени с участием изофермента CYP2E1 CYP450 до N-ацетил-пара-бензохинонимина (N-Acetyl-p-benzochinonimin, NAPQI), который является гепатотоксичным веществом, для снижения его токсичности должны пройти реакции конъюгирования с глутатионом. У пациентов с печеночной недостаточностью отмечается более низкий уровень глутатиона и, следовательно, риски токсического действия NAPQI повышаются [83]. Из-за увеличения периода полувыведения парацетамола не рекомендуется его назначение пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, а в случае крайней необходимости применения следует ограничить максимальную суточную дозу до 2 г [79].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Большинство НПВП метаболизируется в печени до активных и неактивных метаболитов, которые потенциально обладают гепатотоксическим действием [79, 82, 85]. Конкретные рекомендации по выбору и коррекции режима дозирования НПВП у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют. Важно помнить, что хроническая печеночная недостаточность часто сопровождается нарушением функции почек, что может дополнительно повышать концентрацию НПВП в сыворотке крови и способствовать увеличению их токсичности. Кроме того, при наличии варикозно-расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени повышенные концентрации НПВП могут еще больше увеличить риск кровотечения [81]. При назначении НПВП пациентам со снижением функции печени рекомендуется соблюдать крайнюю осторожность; следует проводить ежедневный мониторинг состояния пациента на предмет усиления задержки жидкости в организме, повышения артериального давления, снижения уровня гемоглобина, гематокрита и количества тромбоцитов [79, 81, 82, 84].

Седативные ЛС. Надлежащая седация – ключевой компонент лечения и ухода за многими тяжелобольными пациентами. Для этой цели наиболее часто назначаются пропופол и бензодиазепины.

У пациентов с нарушением функции печени метаболизм пропопола, по-видимому, существенно не изменяется. Отмечено замедление клиренса пропопола у пациентов, находящихся в критическом состоянии, вследствие снижения кровотока в печени, однако коррекция дозы в подавляющем большинстве случаев не требуется [79].

Бензодиазепины – это группа ЛС, интенсивность метаболизма которых в печени варьирует в зависимости от конкретного ЛС. Так, мидазолам интенсивно метаболизируется в печени, и снижение его метаболизма у пациентов с нарушением функции печени способствует аккумуляции данного препарата и повышению рисков развития осложнений фармакотерапии [82]. У пациентов с циррозом печени метаболизм диазепам снижен, образующиеся активные метаболиты имеют тенденцию к аккумуляции, поэтому у таких пациентов имеют место увеличение седативного действия диазепам и ухудшение течения энцефалопатии. Период полувыведения также увеличивается. При необходимости назначения диазепам пациентам с нарушением функции печени следует применять более низкие дозы данного ЛС [81–83]. Метаболизм лоразепам у пациентов со сниженной функцией печени, напротив, изменяется в меньшей степени, что делает его препаратом выбора для назначения пациентам с острой или хронической печеночной недостаточностью.

Антибиотики – важный класс ЛС, который широко применяется в клинической практике. Наиболее важным изменением фармакокинетических параметров, влияющим на эффективность антибиотиков, у пациентов с печеночной недостаточностью является снижение связанной с белками фракции препарата, что свидетельствует об увеличении количества не связанного с белками плазмы крови ЛС и,

Таблица 2. Примеры изменения фармакокинетических параметров ЛС у пациентов с нарушением функции печени [1–92]

Орган/система органов	Влияние хронической печеночной недостаточности	Последствия	Примеры
Желудочно-кишечный тракт	Снижение пресистемной элиминации и биотрансформации ЛС	Повышение концентрации ЛС в неизменном виде в сыворотке крови; для пролекарств – снижение концентрации активного метаболита в сыворотке крови; увеличение/снижение фармакологической эффективности ЛС	Снижение всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К)
Кровь	Увеличение объема распределения ЛС вследствие гипоальбуминемии и уменьшения фракции ЛС, находящегося в связанном с белками плазмы крови состоянии	Увеличение фракции ЛС, находящегося в не связанном с белками плазмы крови состоянии; увеличение фармакологической эффективности ЛС; повышение риска развития НР	Повышение объема распределения и связи с белками плазмы крови ацетилсалициловой кислоты; ослабление связи с белками плазмы крови диклофенака
Печень	Снижение активности изоферментов CYP450	Снижение активности метаболизма; уменьшение печеночного клиренса ЛС; снижение экскреции ЛС с желчью; повышение риска развития НР	Снижение метаболизма карбамазепина у пациентов с выраженным нарушением функции печени
Почки	Нарушение фильтрационной функции вследствие накопления токсических метаболитов	Снижение почечного клиренса и экскреции ЛС с мочой; повышение риска развития токсических НР	Снижение элиминации рифампицина

следовательно, о потенциально более высоком риске развития НР и лекарственно-индуцированных заболеваний [85]. Кроме того, у пациентов с нарушением функции печени бывает сложно прогнозировать эффективность антибиотиков ввиду потенциальных колебаний концентрации в сыворотке крови. Так, у пациентов с хронической печеночной недостаточностью, особенно при наличии сопутствующего нарушения функции почек, могут быть изменены концентрации ванкомицина и аминогликозидов (например, тобрамицина, гентамицина и амикацина) в сыворотке крови [85]. При наличии асцита у пациентов с нарушением функции печени, которые принимают антибактериальные ЛС (в том числе ванкомицин и аминогликозиды), увеличиваются риски аккумуляции этих препаратов. В совокупности с увеличением периода полувыведения антибиотиков, который также имеет место у пациентов с нарушением функции печени, риски развития токсических эффектов антибактериальных ЛС повышаются еще больше [86, 87]. Для профилактики НР антибактериальных ЛС у пациентов с асцитом рекомендуется назначение больших доз препарата с увеличением интервалов между введениями. Также рекомендуется проведение регулярного мониторинга состояния пациента, включающего контроль функции почек (т.е. диуреза и уровня креатинина в сыворотке крови), динамики асцита и уровня биохимических маркеров, отражающих функцию печени.

Антикоагулянты (гепарин, эноксапарин, варфарин, аргатробан и др.) часто назначаются пациентам, находящимся на лечении в отделении интенсивной терапии, для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений. Антикоагулянты характеризуются различной степенью интенсивности метаболизма в печени, потому влияние печеночной недостаточности на их фармакокинетику неодинаково [88–91].

Для мониторинга эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с нарушением функции печени возможно использовать определение в динамике количества фактора Ха в сыворотке крови, ПТВ, количества тромбоцитов и уровня гемоглобина [88–91].

Варфарин подвергается интенсивному метаболизму в печени с образованием активных метаболитов под действием изоферментов CYP450. Препарат характеризуется также высоким уровнем связи с альбумином сыворотки крови. Нарушение функции печени снижает интенсивность биотрансформации варфарина, что может приводить к его недостаточной эффективности. С другой стороны, нарушение образования витамин-К-зависимых факторов свертывания крови в печени у пациентов с нарушением ее функции и снижение количества тромбоцитов, наоборот, приводят к увеличению риска кровотечения. В совокупности это способствует высокой лабильности международного нормализованного отношения у пациентов с нарушением функции печени.

Прямые оральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) противопоказаны при клинических состояниях, сопровождающихся повышением риска кровотечений (например, имеющиеся или недавние изъязвления желудочно-кишечного тракта, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода), а также при нарушении функции печени и заболеваниях печени, которые могут повлиять на выживаемость (дабигатран), или протекают с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск развития кровотечений (ривароксабан), или сопровождаются нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений (апиксабан). Также следует помнить, что прямые оральные антикоагулянты имеют ограничения по применению при нарушении функции почек, которое также часто встречается у пациентов с печеночной недостаточностью. Дабигатран противопоказан пациентам с клиренсом креатинина <30 мл/мин, а апиксабан и ривароксабан – при уровне клиренса креатинина <15 мл/мин [92].

Аргатробан – антикоагулянт, назначаемый пациентам с гепарининдуцированной тромбоцитопенией (на момент подготовки статьи не зарегистрирован в Российской Федерации) [91]. Препарат представляет собой прямой ингибитор тромбина, активно метаболизирующийся в печени (основной путь его элиминации). У пациентов с печеночной

Таблица 3. Рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования некоторых ЛС у пациентов с нарушением функции печени [1–92]

ЛС/группа ЛС	Рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования
Анальгетики	
Парацетамол	Максимальная доза 2 г/сут
Опиоиды	Требуется индивидуальный подбор дозы в зависимости от состояния пациента (медленная титрация начиная с минимальной дозы)
Морфин	У пациентов с умеренным нарушением функции печени: коррекции дозы не требуется
	У пациентов с тяжелым нарушением функции печени: индивидуальный подбор дозы в зависимости от состояния пациента (медленная титрация начиная с минимальной дозы)

Таблица 3. Рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования некоторых ЛС у пациентов с нарушением функции печени [1–92] (Продолжение)

ЛС/группа ЛС	Рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования
Кодеин	Не рекомендуется применение ввиду риска развития и прогрессирования комы у пациентов с нарушением функции печени. Рассмотреть возможность назначения препаратов с более выраженной анальгетической активностью
<i>НПВП</i>	
Напроксен	Снижение суточной дозы на 50%
АСК	Не рекомендуется применение ввиду высокого риска развития кровотечения
Ибупрофен	Не рекомендуется применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Высокий риск желудочно-кишечного кровотечения и задержки жидкости
<i>Бензодиазепины</i>	
Мидазолам	Начальная терапия – минимальная доза препарата. В случае необходимости длительного применения рассмотреть возможность «переключения» пациента на лоразепам
Лоразепам	Коррекция дозы не требуется
Диазепам	У пациентов с умеренным нарушением функции печени: медленная титрация начиная с минимальной дозы
	У пациентов с тяжелым нарушением функции печени: противопоказан
	Риска развития и прогрессирования комы
Клоназепам	Назначение клоназепама пациентам с нарушением функции печени может способствовать развитию и прогрессированию комы
<i>Местные анестетики</i>	
Бупивакаин	Не рекомендуется применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. В случае крайней необходимости применения – индивидуальный подбор и коррекция дозы
Лидокаин	Не рекомендуется применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени
<i>Антибактериальные препараты</i>	
Амоксициллин + клавулановая кислота	Требуется регулярный контроль состояния пациента и функции печени ввиду риска развития холестатической желтухи на фоне терапии и в краткосрочном периоде после завершения приема. Наиболее высокие риски развития у пациентов ≥65 лет и у лиц мужского пола. Максимальная продолжительность терапии – 14 дней
Аминогликозиды	Необходим индивидуальный подбор дозы в зависимости от концентрации препаратов в сыворотке крови и сопутствующей функции почек
Ванкомицин	Необходим индивидуальный подбор дозы в зависимости от концентрации препаратов в сыворотке крови и сопутствующей функции почек
Цефтриаксон	Рекомендуются снижение дозы и регулярный мониторинг препарата в сыворотке крови
Азитромицин	Не рекомендуется применение ввиду риска развития желтухи
Доксициклин	Не рекомендуется применение. В случае применения по жизненным показаниям или в иных случаях крайней необходимости – применение под контролем функции печени и состояния пациента; индивидуальный подбор и коррекция дозы
Ципрофлоксацин	Необходимо ограничить применение ввиду риска нарушения функции печени
Изониазид	Рекомендуются применение с осторожностью и регулярный мониторинг состояния пациентов и функции печени
Клиндамицин	Снижение дозы
Клоксациллин	Назначение пациентам с нарушением функции печени ассоциировано с риском развития холестатической желтухи в течение нескольких недель после прекращения терапии. Факторами риска развития холестатической желтухи являются применение >2 нед, пожилой и старческий возраст пациента
Метронидазол	У пациентов с тяжелым нарушением функции печени рекомендуются снижение дозы на 2/3 и однократный прием препарата
Нитрофурантоин	Рекомендуется ограничить применение ввиду риска развития желтухи и активации хронического гепатита
Офлоксацин	Снижение дозы у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Риск гепатотоксических реакций
Рифампицин	Повышение риска развития/усугубления печеночной недостаточности. Не рекомендуется применение доз выше 8 мг/кг в сутки
Эритромицин	Рекомендуется ограничить применение ввиду риска развития идиосинкратического поражения печени
<i>Антиспихотики</i>	
Хлорпромазин	Необходимо ограничить применение ввиду риска развития и прогрессирования комы у пациентов с нарушением функции печени; потенциальное гепатотоксическое действие
Галоперидол	Необходимо ограничить применение ввиду риска развития и прогрессирования комы у пациентов с нарушением функции печени
<i>Противовирусные препараты</i>	
Абакавир	Не рекомендуется применение у пациентов с умеренным нарушением функции печени (за исключением случаев применения по жизненным показаниям); не рекомендуется применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени
Диданозин	Снижение дозы
Эфавиренз	У пациентов с умеренным нарушением функции печени требуется регулярный контроль функции печени; у пациентов с тяжелым нарушением функции печени применение не рекомендуется
Индинавир	Рекомендуется снижение дозы до 600 мг каждые 8 ч у пациентов с умеренным нарушением функции печени. Применение препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалось
Невирапин	Не рекомендуется применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Рекомендуется ограничить применение у пациентов с умеренным нарушением функции печени
Саквинавир	Повышение риска токсических реакций вследствие увеличения концентрации в сыворотке крови. Рекомендуется снижение дозы
Зидовудин	Снижение дозы и мониторинг состояния пациента и концентрации препарата в сыворотке крови ввиду повышенного риска кумуляции препарата
<i>Противогрибковые препараты</i>	
Флуконазол	Рекомендуется ограничение применения у пациентов с нарушением функции печени ввиду повышенного риска развития гепатотоксичности, особенно в случае совместного назначения с другими гепатотоксическими ЛС
Гризеофульвин	Не рекомендуется применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени
<i>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента</i>	
Эналаприл	У пациентов с нарушением функции печени требуется регулярный контроль функции печени и состояния пациента

Таблица 3. Рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования некоторых ЛС у пациентов с нарушением функции печени [1–92] (Окончание)

ЛС/группа ЛС	Рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования
<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>	
Нифедипин	Снижение дозы
Верапамил	Снижение дозы
<i>Диуретики</i>	
Фуросемид	Фуросемидассоциированная гипокалиемия может способствовать повышению риска развития и прогрессирования комы; повышение риска развития гипомagnesемии у пациентов с алкогольным циррозом печени; рекомендуются индивидуальный подбор дозы и регулярный мониторинг состояния пациента и функции печени
Гидрохлортиазид	Не рекомендуется применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Гидрохлортиазидассоциированная гипокалиемия может способствовать повышению риска развития и прогрессирования комы; повышение риска развития гипомagnesемии у пациентов с алкогольным циррозом печени
<i>Сахароснижающие средства</i>	
Глибенкламид	Не рекомендуется применение ввиду повышенного риска развития гипогликемии у пациентов с тяжелым нарушением функции печени, а также желтухи
Метформин	Необходимо прекратить терапию метформином в случае гипоксии тканей
<i>Антикоагулянты</i>	
Гепарин	Рекомендуется снижение дозы у пациентов с тяжелым нарушением функции печени
Варфарин	Не рекомендуется назначение пациентам с тяжелым нарушением функции печени, особенно если имеется увеличение ПТВ
Аргатробан	Начальная доза при внутривенном введении 0,5 мкг/кг в минуту. Коррекция дозы в зависимости от АЧТВ (увеличение не более чем в 1,5–3 раза от исходных значений)
<i>β-АБ</i>	
Пропранолол	Снижение дозы
<i>Антидепрессанты</i>	
Амитриптилин	Не рекомендуется применение ввиду риска развития выраженной седации
<i>Другие ЛС</i>	
Аллопуринол	Снижение дозы
Антациды	У пациентов с нарушением функции печени и задержкой жидкости не рекомендуется прием антацидов, содержащих большое количество натрия; также рекомендуется избегать применения ЛС, которые потенциально могут способствовать развитию запоров у пациентов с нарушением функции печени, ввиду риска развития и прогрессирования комы
Аминофиллин	Снижение дозы
Азатиоприн	Снижение дозы
Циклоспорин	Индивидуальный подбор и снижение дозы
Комбинированные оральные контрацептивы	Не рекомендуется назначение пациентам в острой и активной фазе нарушения функции печени, а также имеющим желтуху и кожный зуд в гинекологическом анамнезе
Циклофосфамид	Снижение дозы
Доксорубин	Коррекция дозы в зависимости от уровня билирубина
Магния сульфат	Не рекомендуется назначение пациентам с печеночной комой при наличии сопутствующего риска развития почечной недостаточности
Метотрексат	Не рекомендуется назначение пациентам с неонкологическими заболеваниями ввиду риска токсических реакций, не зависящих от дозы
Метилдопа	Не рекомендуется назначение пациентам в острой и активной фазе нарушения функции печени; рекомендуется соблюдать крайнюю осторожность при назначении пациентам, имеющим заболевания печени в анамнезе
Метоклопрамид	Снижение дозы
Фенитоин	Снижение дозы
Прокинаmid	Не рекомендуется применение. В случае необходимости назначения по жизненным показаниям – снижение дозы
Ранитидин	Повышение риска нарушения сознания. Снижение дозы
Тиопентал натрия	Снижение дозы
Вальпроевая кислота	Рекомендуется избегать назначения пациентам с нарушением функции печени ввиду повышенного риска гепатотоксических реакций (особенно в течение первых 6 мес)

недостаточностью метаболизм и клиренс аргатробана нарушаются, что приводит к увеличению периода полувыведения препарата и повышению рисков кровотечения. Поэтому рекомендуется начинать инфузию аргатробана с более низкой дозы (0,5 мкг/кг в минуту) и проводить ее под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Коррекция режима дозирования аргатробана производится в случае отклонения АЧТВ в 1,5–3 раза [91].

В табл. 3 [1–92] представлены рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования ЛС и других групп у пациентов с нарушением функции печени.

Заключение

Таким образом, учет изменений фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, которые могут иметь место у пациентов с нарушением функции печени, будет способствовать повышению качества жизни, оказания медицинской

помощи и снижать риски развития НР у пациентов с заболеваниями печени.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. А.П. Переверзев – сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; О.Д. Остроумова – написание текста статьи, критический пересмотр содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contribution. A.P. Pereverzev – collection, analysis, and systematisation of literature data, writing and formatting of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability; O.D. Ostroumova – revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology*. 2008;47(4):1401-15. DOI:10.1002/hep.22177
- Ichai P, Faria L, Saliba F, et al. Improvement of survival in fulminant hepatitis in the recent years. *Hepatology*. 2006;44(Suppl. 4):371A.
- Brandsaeter B, Höckerstedt K, Friman S, et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation – 12 years experience in the nordic countries. *Liver Transpl*. 2002;8(11):1055-62. DOI:10.1053/jlts.2002.35556
- Ichai P, Samuel D. Epidemiology of liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(10):610-7. DOI:10.1016/j.clinre.2011.03.010
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9. DOI:10.1002/bjs.1800600817
- Quigley EM. Gastrointestinal dysfunction in liver disease and portal hypertension. Gut-liver interactions revisited. *Dig Dis Sci*. 1996;41(3):557-61. DOI:10.1007/BF02282341
- Zuckerman MJ, Menzies IS, Ho H, et al. Assessment of intestinal permeability and absorption in cirrhotic patients with ascites using combined sugar probes. *Dig Dis Sci*. 2004;49(4):621-6. DOI:10.1023/b:ddas.0000026307.56909.21
- Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1147-61. DOI:10.1007/s00228-008-0553-z
- Blaschke TF, Rubin PC. Hepatic first-pass metabolism in liver disease. *Clin Pharmacokinet*. 1979;4(6):423-32. DOI:10.2165/00003088-197904060-00002
- Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Jostell KG. Pharmacokinetics of chlormethiazole in healthy volunteers and patients with cirrhosis of the liver. *Eur J Clin Pharmacol*. 1980;17(4):275-84. DOI:10.1007/BF00625801
- Neugebauer G, Gabor M, Reiff K. Disposition of carvedilol enantiomers in patients with liver cirrhosis: evidence for disappearance of stereoselective first-pass extraction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19(Suppl. 1):S142-6. DOI:10.1097/00005344-199219001-00028
- Chalasani N, Gorski JC, Patel NH, et al. Hepatic and intestinal cytochrome P450 3A activity in cirrhosis: effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2001;34(6):1103-8. DOI:10.1053/jhep.2001.29306
- Gorski JC, Jones DR, Haehner-Daniels BD, et al. The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64(2):133-43. DOI:10.1016/S0009-9236(98)90146-1
- Wilcock A, Charlesworth S, Prentice W, et al. Prescribing in Chronic Severe Hepatic Impairment. *J Pain Symptom Manage*. 2019;58(3):515-37. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2019.04.034
- MacKichan JJ. Influence of protein binding and use of unbound (free) drug concentrations. In: *Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics – principles of therapeutic drug monitoring*. Ed. ME Burton, LM Shaw, JJ Schentag, WE Evans. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006; p. 82-120.
- Blaschke TF. Protein binding and kinetics of drugs in liver diseases. *Clin Pharmacokinet*. 1977;2(1):32-44. DOI:10.2165/00003088-197702010-00003
- El Touny M, el Guinaidy M, Abdel Bary M, et al. Pharmacokinetics of cefodizime in patients with liver cirrhosis and ascites. *Chemotherapy*. 1992;38(4):201-5. DOI:10.1159/000239001
- Williams RL, Upton RA, Cello JP, et al. Naproxen disposition in patients with alcoholic cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;27(3):291-6. DOI:10.1007/BF00542162
- Morgan DJ, McLean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29(5):370-91. DOI:10.2165/00003088-199529050-00005
- Reichen J. The Role of the Sinusoidal Endothelium in Liver Function. *News Physiol Sci*. 1999;14:117-21. DOI:10.1152/physiolonline.1999.14.3.117
- Morgan DJ, McLean AJ. Therapeutic implications of impaired hepatic oxygen diffusion in chronic liver disease. *Hepatology*. 1991;14(6):1280-2.
- George J, Murray M, Byth K, Farrell GC. Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. *Hepatology*. 1995;21(1):120-8.
- George J, Liddle C, Murray M, et al. Pre-translational regulation of cytochrome P450 genes is responsible for disease-specific changes of individual P450 enzymes among patients with cirrhosis. *Biochem Pharmacol*. 1995;49(7):873-81. DOI:10.1016/0006-2952(94)00515-n
- Furlan V, Demirdjian S, Bourdon O, et al. Glucuronidation of drugs by hepatic microsomes derived from healthy and cirrhotic human livers. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(2):1169-75.
- Villeneuve JP, Pichette V. Cytochrome P450 and liver diseases. *Curr Drug Metab*. 2004;5(3):273-82. DOI:10.2174/1389200043335531
- Elbekai RH, Korashy HM, El-Kadi AO. The effect of liver cirrhosis on the regulation and expression of drug metabolizing enzymes. *Curr Drug Metab*. 2004;5(2):157-67. DOI:10.2174/1389200043489054
- Adedoyin A, Arns PA, Richards WO, et al. Selective effect of liver disease on the activities of specific metabolizing enzymes: investigation of cytochromes P450 2C19 and 2D6. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64(1):8-17. DOI:10.1016/S0009-9236(98)90017-0
- Branch RA. Drugs in liver disease. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64(4):462-5. DOI:10.1016/S0009-9236(98)90077-7
- Frye RF, Zgheib NK, Matzke GR, et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(3):235-45. DOI:10.1016/j.clpt.2006.05.006
- Wang H, Liao ZX, Chen M, Hu XL. Effects of hepatic fibrosis on ofloxacin pharmacokinetics in rats. *Pharmacol Res*. 2006;53(1):28-34. DOI:10.1016/j.phrs.2005.08.005
- Hoyumpa AM, Schenker S. Is glucuronidation truly preserved in patients with liver disease? *Hepatology*. 1991;13(4):786-95.
- Levy M, Caraco Y, Geisslinger G. Drug acetylation in liver disease. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(3):219-26. DOI:10.2165/00003088-199834030-00004
- Pentikäinen PJ, Välsalmi L, Himerberg JJ, Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 1989;29(3):272-7. DOI:10.1002/j.1552-4604.1989.tb03327.x
- Shull HJ, Wilkinson GR, Johnson R, Schenker S. Normal disposition of oxazepam in acute viral hepatitis and cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1976;84(4):420-5. DOI:10.7326/0003-4819-84-4-420
- Kraus JW, Desmond PV, Marshall JP, et al. Effects of aging and liver disease on disposition of lorazepam. *Clin Pharmacol Ther*. 1978;24(4):411-9. DOI:10.1002/cpt.1978244411
- Ghabrial H, Desmond PV, Watson KJ, et al. The effects of age and chronic liver disease on the elimination of temazepam. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;30(1):93-7. DOI:10.1007/BF00614203
- Klotz U, Antonin KH, Brügel H, Bieck PR. Disposition of diazepam and its major metabolite desmethyldiazepam in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21(4):430-6. DOI:10.1002/cpt.1977214430
- Debinski HS, Lee CS, Danks JA, et al. Localization of uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase in human liver injury. *Gastroenterology*. 1995;108(5):1464-9. DOI:10.1016/0016-5085(95)90695-9
- Mazoit JX, Sandouk P, Scherrmann JM, Roche A. Extrahepatic metabolism of morphine occurs in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;48(6):613-8. DOI:10.1038/clpt.1990.203
- Macdonald JJ, Wallace SM, Mahachai V, Verbeeck RK. Both phenolic and acyl glucuronidation pathways of diflunisal are impaired in liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(5):471-4. DOI:10.1007/BF00314852
- Hildebrand M, Hellstern A, Hümpel M, et al. Plasma levels and urinary excretion of lormetazepam in patients with liver cirrhosis and in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1990;15(1):19-26. DOI:10.1007/BF03190123
- Sonne J, Andreassen PB, Loft S, et al. Glucuronidation of oxazepam is not spared in patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 1990;11(6):951-6. DOI:10.1002/hep.1840110607
- Marcellin P, de Bony F, Garret C, et al. Influence of cirrhosis on lamotrigine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(5):410-4. DOI:10.1046/j.1365-2125.2001.01389.x
- Taburet AM, Naveau S, Zorza G, et al. Pharmacokinetics of zidovudine in patients with liver cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;47(6):731-9. DOI:10.1038/clpt.1990.101
- Parker G, Bullingham R, Kamm B, Hale M. Pharmacokinetics of oral mycophenolate mofetil in volunteer subjects with varying degrees of hepatic oxidative impairment. *J Clin Pharmacol*. 1996;36(4):332-44. DOI:10.1002/j.1552-4604.1996.tb04209.x
- Crotty B, Watson KJ, Desmond PV, et al. Hepatic extraction of morphine is impaired in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36(5):501-6. DOI:10.1007/BF00558076
- Congiu M, Mashford ML, Slavin JL, Desmond PV. UDP glucuronosyltransferase mRNA levels in human liver disease. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(2):129-34. DOI:10.1124/dmd.30.2.129
- Klaassen CD, Watkins JB 3rd. Mechanisms of bile formation, hepatic uptake, and biliary excretion. *Pharmacol Rev*. 1984;36(1):1-67.
- Mortimer PR, Mackie DB, Haynes S. Ampicillin levels in human bile in the presence of biliary tract disease. *Br Med J*. 1969;3(5662):88-9. DOI:10.1136/bmj.3.5662.88
- Sales JE, Sutcliffe M, O'Grady F. Cephalaxin levels in human bile in presence of biliary tract disease. *Br Med J*. 1972;3(5824):441-3. DOI:10.1136/bmj.3.5824.441
- Brown RB, Martyak SN, Barza M, et al. Penetration of clindamycin phosphate into the abnormal human biliary tract. *Ann Intern Med*. 1976;84(2):168-70. DOI:10.7326/0003-4819-84-2-168
- Leung JW, Chan RC, Cheung SW, et al. The effect of obstruction on the biliary excretion of cefoperazone and ceftazidime. *J Antimicrob Chemother*. 1990;25(3):399-406. DOI:10.1093/jac/25.3.399
- Van Delden OM, van Leeuwen DJ, Jansen PL, et al. Biliary excretion of ceftriaxone into non-stagnant and stagnant bile. *J Antimicrob Chemother*. 1994;33(1):193-4. DOI:10.1093/jac/33.1.193
- Van den Hazel SJ, de Vries XH, Speelman P, et al. Biliary excretion of ciprofloxacin and piperacillin in the obstructed biliary tract. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(11):2658-60. DOI:10.1128/AAC.40.11.2658

56. González G, Arancibia A, Rivas MI, et al. Pharmacokinetics of furosemide in patients with hepatic cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;22(4):315-20. DOI:10.1007/BF00548399
57. Marcantonio LA, Auld WH, Murdoch WR, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the diuretic bumetanide in hepatic and renal disease. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;15(2):245-52. DOI:10.1111/j.1365-2125.1983.tb01493.x
58. Cello JP, Die S. Cimetidine disposition in patients with Laennec's cirrhosis during multiple dosing therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;25(2):223-9. DOI:10.1007/BF00543795
59. Smith IL, Ziemiak JA, Bernhard H, et al. Ranitidine disposition and systemic availability in hepatic cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35(4):487-94. DOI:10.1038/clpt.1984.65
60. Brockmüller J, Thomsen T, Wittstock M, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B, and C): characterization by dynamic liver function tests. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77(6):529-41. DOI:10.1016/j.clpt.2005.02.003
61. Granneman GR, Mahr G, Locke C, et al. Pharmacokinetics of temafloxacin in patients with liver impairment. *Clin Pharmacokinet*. 1992;22(Suppl. 1):24-32. DOI:10.2165/00003088-199200221-00006
62. Caujolle B, Ballet F, Poupon R. Relationship among beta-adrenergic blockade, propranolol concentration, and liver function in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23(8):925-30. DOI:10.3109/00365528809090148
63. Ramond MJ, Comoy E, Lebre C. Alterations in isoprenaline sensitivity in patients with cirrhosis: evidence of abnormality of the sympathetic nervous activity. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;21(2):191-6. DOI:10.1111/j.1365-2125.1986.tb05174.x
64. Dao MT, Villeneuve JP. Kinetics and dynamics of triamterene at steady-state in patients with cirrhosis. *Clin Invest Med*. 1988;11(1):6-9.
65. Villeneuve JP, Rocheleau F, Raymond G. Triamterene kinetics and dynamics in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35(6):831-7. DOI:10.1038/clpt.1984.121
66. Gentilini P, La Villa G, Marra F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with diuretic resistant ascites. *J Hepatol*. 1996;25(4):481-90. DOI:10.1016/s0168-8278(96)80207-8
67. Gerbes AL, Remien J, Jüngst D, et al. Evidence for down-regulation of beta-2-adrenoceptors in cirrhotic patients with severe ascites. *Lancet*. 1986;1(8495):1409-11. DOI:10.1016/s0140-6736(86)91556-4.
68. Villeneuve JP, Verbeek RK, Wilkinson GR, Branch RA. Furosemide kinetics and dynamics in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;40(1):14-20. DOI:10.1038/clpt.1986.132
69. Bakti G, Fisch HU, Karlaganis G, et al. Mechanism of the excessive sedative response of cirrhotics to benzodiazepines: model experiments with triazolam. *Hepatology*. 1987;7(4):629-38. DOI:10.1002/hep.1840070403
70. MacGilchrist AJ, Birnie GG, Cook A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. *Gut*. 1986;27(2):190-5. DOI:10.1136/gut.27.2.190
71. Davis M. Cholestasis and endogenous opioids: liver disease and exogenous opioid pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(10):825-50. DOI:10.2165/00003088-200746100-00002
72. Ahboucha S, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Increased brain concentrations of endogenous (non-benzodiazepine) GABA-A receptor ligands in human hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004;19(3-4):241-51. DOI:10.1023/b:mebr.0000043974.89820.22
73. Rhee C, Broadbent AM. Palliation and liver failure: palliative medications dosage guidelines. *J Palliat Med*. 2007;10(3):677-85. DOI:10.1089/jpm.2006.0246
74. Zicherman A. Opioid pharmacology and considerations in pain management. May 2007. US Pharmacist (Web). Available at: http://www.uspharmacist.com/continuing_education/ceviewtest/lessonid/105473/. Accessed: 19.09.2021.
75. Johnson SJ. Opioid safety in patients with renal or hepatic dysfunction. June 2007. Pain Treatment Topics (Web). Available at: [http://pain-topics.org/pdf/Opioids-Renal-Hepatic-Dysfunction.pdf#search=opioids and liver failure](http://pain-topics.org/pdf/Opioids-Renal-Hepatic-Dysfunction.pdf#search=opioids%20and%20liver%20failure). Accessed: 19.09.2021.
76. Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(1):17-40. DOI:10.2165/00003088-199937010-00002
77. Diep U, Chudow M, Sunjic KM. Pharmacokinetic Changes in Liver Failure and Impact on Drug Therapy. *AACN Adv Crit Care*. 2017;28(2):93-101. DOI:10.4037/aacnacc2017948
78. Colson JD. The pharmacology of sedation. *Pain Physician*. 2005;8(3):297-308.
79. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral Mu antagonists. *Anesthesiol Clin*. 2011;29(4):587-605, vii. DOI:10.1016/j.ancin.2011.09.002
80. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, et al. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54(5):1864-72. DOI:10.1002/hep.24622
81. Williams RL, Blaschke TF, Meffin PJ, et al. Influence of viral hepatitis on the disposition of two compounds with high hepatic clearance: lidocaine and indocyanine green. *Clin Pharmacol Ther*. 1976;20(3):290-9. DOI:10.1002/cpt.1976203290
82. Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, Ilett KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(1):25-56. DOI:10.2165/00003088-199834010-00002
83. Bosilkovska M, Walder B, Besson M, et al. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs*. 2012;72(12):1645-69. DOI:10.2165/11635500-000000000-00000
84. Andreasen PB, Hutter L. Paracetamol (acetaminophen) clearance in patients with cirrhosis of the liver. *Acta Med Scand Suppl*. 1979;624:99-105. DOI:10.1111/j.0954-6820.1979.tb00728.x
85. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2070-82. DOI:10.1007/s00134-013-3088-4
86. Oyaert M, Spriet I, Allegaert K, et al. Factors impacting unbound vancomycin concentrations in different patient populations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(11):7073-9. DOI:10.1128/AAC.01185-15
87. Mingot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(4):727-37. DOI:10.1128/AAC.43.4.727
88. Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther*. 1997;73(1):67-74. DOI:10.1016/s0163-7258(96)00140-4
89. Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(4):243-54. DOI:10.1007/s40262-013-0034-0
90. Dasher K, Trotter JF. Intensive care unit management of liver-related coagulation disorders. *Crit Care Clin*. 2012;28(3):389-98, vi. DOI:10.1016/j.ccc.2012.04.006
91. Williamson DR, Boulanger I, Tardif M, et al. Argatroban dosing in intensive care patients with acute renal failure and liver dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2004;24(3):409-14. DOI:10.1592/phco.24.4.409.33168
92. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 19.09.2021 [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv Minzdrava Rossii. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 19.09.2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Использование интраназальных кортикостероидов у пациентов с аллергическим ринитом

С.В. Старостина✉, А.В. Толданов

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

Аннотация

Аллергический ринит (АР) – одно из самых распространенных в мире заболеваний, в основе которого лежит иммуноглобулин Е (IgE)-опосредованное воспаление, развивающееся после контакта с различными аллергенами. Около 40% людей страдают теми или иными аллергическими заболеваниями, у каждого 3-го жителя Земли отмечаются симптомы АР и у каждого 10-го – бронхиальной астмы. Согласно классификации ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma) АР разделяют по характеру, тяжести и стадии течения; для контроля симптомов АР предлагается терапия, состоящая из последовательных ступеней. Группы используемых препаратов включают в себя: системные или топические блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов, интраназальные (ИНГКС) и системные глюкокортикостероиды, стабилизаторы тучных клеток (интраназальные кромоны), М-холиноблокаторы, антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Лекарственные препараты не дают стойкого эффекта после их отмены, поэтому при персистирующей форме АР лечение должно быть длительным; способы применения – чаще пероральный или интраназальный. Преимуществами фармакологического противоаллергического эффекта ИНГКС являются одновременное торможение как ранней, так и поздней фазы аллергического ответа и угнетение всех симптомов АР. Преимуществом ИНГКС перед пероральными является минимальный риск развития системных побочных эффектов на фоне создания адекватных концентраций активного вещества в слизистой оболочке носа, позволяющих контролировать симптомы АР. На основании данных ряда исследований продемонстрированы преимущества использования ИНГКС, в частности флутиказона пропионата, при АР.

Ключевые слова: классификация ARIA, аллергический ринит, интраназальные кортикостероиды

Для цитирования: Старостина С.В., Толданов А.В. Использование интраназальных кортикостероидов у пациентов с аллергическим ринитом. Consilium Medicum. 2021;23(12):950–955. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201301

REVIEW

Intranasal corticosteroid use in patients with allergic rhinitis

Svetlana V. Starostina✉, Alexey V. Toldanov

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

Abstract

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common diseases in the world, which is based on IgE-mediated inflammation that develops after exposure to various allergens. About 40% of people suffer from the same or other allergic diseases, every third inhabitant of the Earth has symptoms of AR and every tenth has bronchial asthma. According to the ARIA classification, ARs are divided: by the nature of the flow, by the severity of the flow and by the stage of the flow; for symptoms, the proposed therapy, consisting of sequential steps. Groups of drugs include: systemic or topical blockers of histamine H₁ receptors, intranasal and systemic corticosteroids, mast cell stabilizers (intranasal cromones), M-antagonists, antagonists of leukotriene receptors. Medicines do not give a lasting effect after their cancellation, therefore, with persistent AR, treatment should be prolonged; methods of application – more often oral or intranasal. The advantages of the pharmacological antiallergic effect of InHCS are the simultaneous inhibition of both the early and late phases of the allergic response and the inhibition of all AR symptoms. The advantage of InHCS over oral administration is the minimal risk of developing systemic side effects against the background of the creation of adequate concentrations of the substance in the nasal mucosa, which allows to control the symptoms of AR. Based on data from a number of studies, the advantages of intranasal corticosteroids for AR, in particular fluticasone propionate, are used.

Keywords: ARIA classification, allergy rhinitis, intranasal glucocorticosteroids

For citation: Starostina SV, Toldanov AV. Intranasal corticosteroid use in patients with allergic rhinitis. Consilium Medicum. 2021;23(12):950–955. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201301

Введение

Аллергия представляет собой большую медико-социальную проблему: около 40% людей страдают теми или иными аллергическими заболеваниями, у каждого 3-го жителя Земли отмечаются симптомы аллергического ринита (АР) и у каждого 10-го – бронхиальной астмы. По статистике, за последние 10 лет темпы роста аллергических заболеваний

удвоились, и они стали занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости во многих странах мира [1, 2].

Согласно классификации ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma) АР – это заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит иммуноглобулин Е (IgE)-опосредованное воспаление, развивающееся после контакта с различными аллергенами [3–5]. Эпидемиологи-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Старостина Светлана Викторовна** – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: starostina_sv@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7165-1308

Толданов Алексей Владимирович – зав. операционным блоком, ассистент каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: toldanov@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6164-8594

✉ **Svetlana V. Starostina** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: starostina_sv@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7165-1308

Alexey V. Toldanov – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: toldanov@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6164-8594

ческие исследования в популяции свидетельствуют о том, что в развитых странах АР страдают от 10 до 30% людей. АР относится к числу наиболее распространенных заболеваний и имеет постоянную тенденцию к росту в экономически развитых странах [6]. В Европе и США АР встречается примерно у 20% населения [7]. По данным официальной статистики, распространенность АР, основанная на показателях обращаемости пациентов, в десятки раз ниже действительных значений и не отражает в полной мере масштабы данного заболевания [8], что подтверждает актуальность проблемы АР [9]. Как известно, АР тесно связан с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит. У 45–60% пациентов с АР развивается в дальнейшем бронхиальная астма, а у 50–70% – сочетание АР с бронхиальной астмой [10]. Это сочетание усугубляет тяжесть заболевания и влияет не только на эффективность лечения, но и на качество жизни больного, ограничивая его физические и социальные возможности. Нередко у пациентов с АР, диагностированным еще в детском возрасте, в дальнейшем развивается полипозный риносинусит, характеризующийся образованием и рецидивирующим ростом полипов [11].

Этиология

Причиной развития АР является воздействие на организм аллергенов различного происхождения. Классифицируют аллергены по способам поступления в организм, происхождению и встречаемости в различных условиях. К наиболее частым аллергенам относятся: аллергены клещей домашней пыли (семейства *Pyroglyphidae*: *Dermatophagoides pteronissus*, *farinae* и *microceras*; *Euroglyphus*), эпидермальные аллергены домашних животных, насекомых и плесневых грибов. Аллергены могут проникать в организм через желудочно-кишечный тракт (пищевые, лекарственные), кожу и слизистые оболочки (в составе мазей, кремов) и при парентеральном введении [12]. Факторами риска, приводящими к развитию или обострению АР, могут являться холодное воздействие, острая пища, эмоциональные нагрузки, стрессовые ситуации и др. [13, 14].

Патогенез АР

Является классической моделью IgE-зависимой аллергической реакции. У лиц, предрасположенных к развитию данного заболевания, возникает повышенная чувствительность к причинно-значимому аллергену, впервые попавшему в организм. При повторном воздействии на уже sensibilized организм аллерген соединяется с образовавшимися аллерген-специфическими IgE-антителами, далее активируются тучные клетки, которые выделяют гистамин, лейкотриены, простагландины. В развитии аллергической реакции выделяют две фазы, раннюю и позднюю. Повышение содержания гистамина – главный этап в ранней фазе развития АР, развивающейся через несколько минут после воздействия аллергена: появляются зуд в полости носа, чиханье, отделяемое из носа. Именно на этом этапе увеличивается проницаемость сосудистой стенки, происходит вазодилатация, нарастают отек и ринорея. На поздней стадии АР, через 4–6 ч после начала контакта, у sensibilized лиц лимфоциты начинают выделять цитокины (интерлейкины – ИЛ-3, 4, 5, GM-CSF), которые стимулируют продукцию IgE плазматическими клетками, вызывают пролиферацию тучных клеток и эозинофилию в собственном слое слизистой оболочки [12, 13].

Классификация

На сегодняшний день АР классифицируются по форме, характеру, тяжести течения, стадии заболевания. В последние годы принята классификация ринитов по

фенотипам, предложенная согласительным документом по АР – International Consensus statement on Allergy and Rhinology – ICAR (2018 г.), учитывающая тяжесть и срок заболевания, а также схожесть симптомов, эффективность и контроль терапии. Ринит подразделяют на фенотипы – неаллергический и аллергический. Выделяют следующие формы АР: сезонный АР (САР) и круглогодичный АР (КАР). САР возникает вследствие сенсибилизации к пыльцевым и грибковым аллергенам (чаще к пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов). КАР в подавляющем большинстве развивается у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, эпидермальных аллергенам, аллергенам плесневых грибов, пищевых продуктов и лекарственных препаратов при длительном их приеме, а также к профессиональным аллергенам.

Согласно классификации ARIA (2003, 2019 г.) АР разделяют:

- по характеру течения: интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в год) и персистирующий АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 нед в год);
- по тяжести течения: легкая степень АР (у пациента присутствуют лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон); средняя степень (симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом); тяжелая форма АР (симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью, если не получает лечения);
- по стадии течения АР подразделяется на стадию обострения и стадию ремиссии [2, 3, 5].

Диагностика АР

Включает в себя сбор анамнеза, в том числе генеалогического; физикальный осмотр, эндоскопию полости носа; по показаниям – исследование функционально-диагностических параметров, рентгенография, компьютерная томография; постановка кожных проб (скарификационным методом или методом прик-теста); исследование секрета полости носа; исследование периферической крови, уровня общего и специфического IgE в сыворотке крови. Эндоскопическая картина отличается обильным отделяемым водянистого характера в полости носа, бледностью или цианотичностью (симптом Воячека) слизистой оболочки носа, а также ее отеком. При отягощенном аллерго-анамнезе проводятся кожные пробы с аллергенами, провокационный тест со специфическими аллергенами, определение уровня специфических IgE-антител; цитологическое исследование секрета полости носа на наличие эозинофилов, общий анализ крови [13, 15]. Дифференциальная диагностика АР обычно проводится с острым ринитом при острых респираторных вирусных заболеваниях, вазомоторным ринитом, медикаментозным ринитом, неаллергическим ринитом с эозинофильным синдромом.

Клиническая картина

Выделяют следующие основные симптомы АР: ринорею (обильные водянистые выделения из носа), чиханье (часто приступообразное, обычно возникающее в утренние часы), зуд (иногда ощущение жжения в носу), заложенность носа, снижение обоняния. Могут присутствовать дополнительные симптомы: гиперемия кожи над верхней губой и у крыльев носа, носовые кровотечения из-за форсированного сморкания, боль в горле, покашливание, боль и треск в ушах, особенно при глотании; проявления аллергического тубоотита. Из общих неспецифических симптомов выделяют: слабость, недомогание, раздражительность, головную боль, повышенную утомляемость, редко – повышение температуры.

Лечение

Первым шагом в лечении АР являются выявление и устранение аллергена, однако для контроля симптомов и предупреждения более серьезных осложнений требуется медикаментозная терапия. До начала лечения уточняется степень тяжести заболевания (легкая, средняя, тяжелая), частоту возникновения симптомов. Все критерии тяжести АР достаточно четко сформулированы в рамках инициативы ARIA [3, 5]. Для контроля симптомов АР предлагается терапия, состоящая из последовательных ступеней. Группы же используемых препаратов включают в себя: системные или топические блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов, интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) и системные ГКС, стабилизаторы тучных клеток (интраназальные кромоны), М-холиноблокаторы, антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Лекарственные препараты не дают стойкого эффекта после их отмены, поэтому при персистирующей форме АР лечение должно быть длительным; способы применения – чаще пероральный или интраназальный.

Принцип ступенчатого подхода к лечению АР заключается в увеличении объема терапии при переходе на ступень вверх (stepup) при отсутствии контроля симптомов АР и снижении объема терапии/переходе на ступень вниз (stepdown) в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР:

- 1-я ступень – применяется один из указанных препаратов: оральные антигистаминные, интраназальные антигистаминные, интраназальные кромоны, антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- 2-я ступень – применяется один из указанных препаратов: предпочтительно ИнГКС, оральные антигистаминные, интраназальные антигистаминные, антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- 3-я ступень – применяется комбинация ИнГКС с одним или более из указанных препаратов: оральные антигистаминные, интраназальные антигистаминные, антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- 4-я ступень – специалистами рассматривается терапия омализумабом в случае тяжелого АР в сочетании с бронхиальной астмой, а также необходимость применения хирургического лечения пациентов [16].

На сегодняшний день при АР широко используются антигистаминные препараты II поколения, эффективные в отношении таких симптомов, как зуд, чиханье и ринорея. Данная группа препаратов характеризуется очень высоким сродством к H_1 -рецепторам, быстрым началом действия, более продолжительным фармакологическим эффектом, отсутствием седативного действия, привыкания, связи приема препарата с приемом пищи. Однако оба поколения антигистаминных препаратов в меньшей степени эффективны в устранении симптома заложенности носа [14, 15].

Местные антигистаминные препараты (азеластин, левокабастин) в виде назального спрея и глазных капель рекомендуют при легких формах заболевания и для купирования симптомов аллергического конъюнктивита; их преимущества – быстрое наступление эффекта и хорошая переносимость. Местные сосудосуживающие препараты не показаны для регулярного ежедневного использования из-за риска развития медикаментозного ринита и могут применяться лишь в течение непродолжительного времени [15].

Стабилизаторы мембран тучных клеток – кромоны (кетотифен, недокромил натрия и др.) используются чаще для профилактики САР и только при круглогодичных симптомах – для лечения, так как недостаточно купируют назальную обструкцию. Мембраностабилизирующий эффект кромонов развивается медленно (1–2 нед), другой их существенный недостаток – необходимость четырехразового применения. Разработанные ранее комбинированные

препараты антагонистов H_1 -рецепторов и пероральных деконгестантов могут вызывать нервное возбуждение, подъем артериального давления, тахикардию [16].

Применение топических кортикостероидов

Механизм действия назальных кортикостероидов включает связывание молекулы лекарственного средства с цитоплазматическим рецептором, тормозящим последовательность ответного элемента глюкокортикоидов, которые можно найти во многих промоторах генов, влияя, таким образом, на экспрессию соответствующих генов. Существует 5 механизмов ответа [17]:

- 1) прямая активация транскрипции гена;
- 2) прямое подавление транскрипции гена;
- 3) не прямое подавление транскрипции генов (посредством конкурентного связывания с факторами транскрипции);
- 4) индукция транскрипции ингибиторов факторов транскрипции;
- 5) дестабилизация матричной РНК выбранных генов для увеличения скорости их деградации.

Назальные кортикостероиды подавляют экспрессию многих генов, вовлеченных в воспаление, таких как ИЛ-1 β , 2, 3, 4, 5, 8, 13, 16, интерферон γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор GM-CSF, колониестимулирующий фактор CSF и фактор некроза опухоли. Кортикостероиды подавляют экспрессию молекул МНС класса II на дендритных клетках, моноцитах и макрофагах, тем самым снижая их антигенную способность, а также молекул адгезии и хемокинов (например, MIP-1 α , MCP-1, GRO- α /CXCL1, эотаксин, TARC/CCL17, RANTES), уменьшают высвобождение эозинофилов из костного мозга и препятствуют их выживанию (индуцированный GM-CSF, ИЛ-5, 3), вызывая их апоптоз. За счет повышения уровня кортикостероидов происходит производство активных форм кислорода и азота; они также уменьшают секрецию слизи и развитие воспалительного отека [17].

Процесс блокировки выработки слизи связан с кортикостероидами, ингибирующими экспрессию MUC-2 и MUC-5a-гена. Герметизация кровеносных сосудов, вызванная кортикостероидами, опосредована за счет повышенной экспрессии белков ZO-1, β -катенина и F-актина. Кроме того, назальные кортикостероиды являются сильными вазоконстрикторами, способствующими уменьшению отека и ринореи. Кортикостероиды не действуют на механизмы врожденного иммунного ответа. Клинически противовоспалительный эффект назальных кортикостероидов может развиваться в течение нескольких дней после первого приема, в то время как сосудосуживающий эффект обычно наблюдается от 2 до 20 мин после приема лекарства [17]. Благодаря биологической доступности и соответствующей концентрации внутри эффекторной ткани назальные кортикостероиды заметно превосходят пероральные препараты. Благодаря их высокой близости к рецепторам в месте введения противовоспалительный эффект не связан с системными побочными реакциями. Часть дозы, попадающая в желудочно-кишечный тракт в результате проглатывания, биотрансформируется при первом прохождении через печень перед попаданием в системный кровоток. Побочные эффекты обычно ограничены неприятными местными реакциями, такими как раздражение, чиханье, кровотечение, жжение в носу, сухость в носовой полости или першение в горле. Частота этих неблагоприятных реакций сопоставима с таковой, наблюдаемой для плацебо [17].

Преимуществами фармакологического противоаллергического эффекта ИнГКС являются одновременное торможение как ранней, так и поздней фазы аллергического ответа и угнетение всех симптомов АР. Преимуществом ИнГКС перед пероральными ГКС является минимальный риск развития системных побочных эффектов на фоне

создания адекватных концентраций активного вещества в слизистой оболочке носа, позволяющих контролировать симптомы АР. Результаты клинических исследований и метаанализов позволяют считать их самыми эффективными средствами для лечения АР и рассматривать в качестве препаратов первого ряда. ИнГКС отличаются от системных ГКС липофильностью, быстрой инактивацией, коротким периодом полувыведения из плазмы крови [18].

Экспертами проверена безопасность интраназальных препаратов. Из 42 исследований проанализировано 26: обнаружено, что назальные кортикостероиды хорошо переносятся и безопасны. Серьезные нежелательные явления не указаны, а незначительные имели легкую или среднюю степень тяжести. При объединении всех данных для метаанализа стало известно, что назальные кортикостероиды приводят к увеличению риска носового кровотечения по сравнению с плацебо. Отдельные исследования показали увеличение риска поражения перегородки. Назальные кортикостероиды не влияют на внутриглазное давление или помутнение хрусталика [19]. Это соответствует данным из систематического обзора N. Ahmadi и соавт. [20].

Проведено рандомизированное открытое исследование тройным перекрестным методом с целью сравнения фармакокинетического профиля и профиля безопасности трех интраназальных препаратов на основе флутиказона пропионата [21]. В исследовании приняли участие 60 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 54 лет, получавших разовую дозу флутиказона пропионата, превышающую терапевтическую в 2–4 раза (800 мкг: 8 инсуффляций по 50 мкг в каждый носовой ход однократно), одного из трех исследуемых препаратов в три отдельных приема с интервалом в 2–7 сут. Контроль концентрации флутиказона в плазме осуществлялся до и в течение суток после введения. Биоеквивалентность всех трех препаратов статистически достоверно подтверждена относительно периода от начала отсчета до последней обнаруживаемой концентрации флутиказона в плазме, времени для создания максимальной концентрации флутиказона в плазме, периода его полувыведения из плазмы [21].

Параметры безопасности включали в себя измерение основных показателей состояния организма, физическое обследование, электрокардиографию, стандартные клинические лабораторные анализы и регистрацию нежелательных явлений. Все три препарата переносились хорошо; наиболее часто встречающимися побочными явлениями были головная боль, назальный дискомфорт, носовое кровотечение и фарингит – слабой или средней интенсивности. При физикальном осмотре, клинико-лабораторном обследовании и по результатам электрокардиографии релевантных изменений не обнаружено [21].

Изучалась терапевтическая эквивалентность флутиказона пропионата: проведено рандомизированное многоцентровое (три центра) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 514 пациентов, имеющих САР с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев, обоих полов в возрасте старше 12 лет, в период цветения [21]. Суточная доза флутиказона пропионата составила у всех пациентов в активной группе 200 мкг, продолжительность лечения – 14 дней. Критерием эффективности терапии было улучшение четырех основных назальных симптомов АР (заложенность носа, чиханье, ринорея, зуд в полости носа). Все три группы, получавшие активное лечение, показали статистически значимые и сходные улучшения назальных симптомов по сравнению с началом лечения и группой плацебо, существенных различий по эффективности трех препаратов не было (95% доверительный интервал; $p=0,96$). Также не получено статистически достоверных отличий в типе, частоте или выраженности нежелательных явлений в ходе лечения [21].

A. Havle и соавт. (2016 г.) опубликовали 30-дневное параллельное проспективное простое слепое рандомизированное исследование по лечению 150 пациентов с АР в ЛОР-отделении больницы Кришны и Медицинском исследовательском центре Карад (Махараштра, Индия) с октября 2012 по декабрь 2014 г. В исследовании сравнивалась эффективность местного применения флутиказона пропионата и олопатадина гидрохлорида. Оба препарата были одинаково эффективны в уменьшении симптомов чиханья: олопатадин – на 91,01% и пропионат флутиказона – на 91,30%. Точно так же не было значительной разницы между этими двумя препаратами с точки зрения облегчения других симптомов, таких как зуд и слезотечение. Однако флутиказона пропионат был более эффективным (96,72%) в облегчении симптомов обструкции носа, чем олопатадина гидрохлорид (83,61%). Кроме того, флутиказона пропионат был эффективнее (98,36%), чем олопатадин (71,88%), в отношении симптома носового зуда при АР. Флутиказона пропионат снизил общие баллы симптомов (TSS) на 95,55% по сравнению с 85,07% при использовании назального спрея олопатадина гидрохлорида ($p=0,00001$), что свидетельствует о значительной разнице между ними. В заключение авторы делают вывод о том, что антигистаминное средство олопатадина гидрохлорид и кортикостероид флутиказона пропионат, применяемые местно, одинаково эффективны для облегчения таких симптомов, как чиханье, слезотечение и зуд в глазах, ушах и небе. Олопатадин эффективен в уменьшении всех симптомов, за исключением обструкции носа и ринореи. Флутиказона пропионат превосходит олопатадин по облегчению большинства симптомов, включая неприятную заложенность носа, ринорею и носовой зуд [22].

A. Karaulov и соавт. (2019 г.) представили результаты собственного рандомизированного двойного слепого многоцентрового проспективного клинического исследования, в котором приняли участие 260 пациентов. Это исследование является прямым сравнением действия триамцинолона ацетонида и флутиказона пропионата при лечении КАР: клиническая эквивалентность однократных суточных доз 220 мкг триамцинолона ацетонида и 200 мкг флутиказона пропионата. Полученные результаты подтвердили данные ранних исследований в параллельных группах, показывающих одинаковую эффективность триамцинолона ацетонида и флутиказона пропионата в купировании назальных симптомов у пациентов с АР [23].

C. Ng и соавт. (2021 г.) представили результаты одноцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования, в котором оценивались объективные изменения носового воздушного потока у пациентов, принимающих лоратадин-PSE, флутиказон пропионат и плацебо, с документально подтвержденной чувствительностью к пыльце амброзии. Всего рандомизированы 82 участника, у которых пиковый носовой инспираторный поток (PNIF) измерен через 4 ч после воздействия пыльцы. Данное исследование показало, что, хотя пероральный прием лоратадина-PSE и интраназальный прием флутиказона пропионата облегчают симптомы АР, включая заложенность носа, они обладают разными механизмами действия и началом эффекта. Как было определено на основе измерений PNIF, однократная доза перорального лоратадина-псевдоэфедрина быстро и значительно улучшила носовой воздушный поток у пациентов с АР в ходе этого четырехчасового исследования по сравнению с таблеткой плацебо и назальным спреем флутиказона пропионата (12 и 15% соответственно; $p<0,001$). Однако использование назального спрея флутиказона не привело к значительному улучшению по сравнению со спреем плацебо после первой дозы (14,79% против 9,74%; $p=0,195$). Таким образом, лоратадин-псевдоэфедрин явился эффективным вариантом лечения для быстрого восстановления носового

воздушного потока у пациентов, которым необходимо быстрое облегчение симптомов АР. В то же время авторы констатировали, что спрей флутиказона пропионат обеспечивает оптимальный контроль симптомов при постоянном использовании – в течение как минимум нескольких дней, а не по мере необходимости [24].

В последнее время появляется все больше работ, посвященных новой формуле МР-AzeFlu, содержащей интраназальный антигистамин (азеластин гидрохлорид 137 мкг), интраназальный стероид (флутиказона пропионат 50 мкг) и вспомогательные вещества, доставляемые в виде единого спрея (0,137 мл) в каждую ноздрю 2 раза в день. Р. Naahr и соавт. (2019 г.) представили многоцентровое проспективное исследование, проведенное в Дании в период с ноября 2013 по июль 2014 г.: включены 170 пациентов с умеренно выраженными или тяжелыми симптомами АР. Авторы отметили быстрое и эффективное уменьшение симптомов АР с первого дня лечения, независимо от тяжести заболевания, фенотипа или возраста пациента. У 71,4% пациентов достигнуто хорошо контролируемое пороговое значение по визуальной аналоговой шкале к последнему дню лечения [25]. R. Weissenbruch и соавт. (2020 г.) также опубликовали хорошие результаты использования МР-AzeFlu у 1103 пациентов с САР и КАР с умеренными и тяжелыми симптомами: многоцентровое проспективное исследование проведено в шести европейских странах (Австрия, Германия, Чешская Республика, Венгрия, Нидерланды и Ирландия). Период набора длился 14 мес – с 21.02.2018 по 30.04.2019. Оценивали изменения качества сна и проблемы с повседневной работой с использованием визуальной аналоговой шкалы для всех исследуемых. Данные показали, что использование МР-AzeFlu уменьшило выраженность симптомов АР, улучшило качество жизни пациента (повлияв на сон и повседневную активность). Авторы рекомендуют препарат в качестве терапии 1-й линии для пациентов с АР [26].

Заключение

ARIA подтверждает ключевую роль ИнГКС в лечении пациентов с АР и рекомендует данную группу препаратов при сезонной и круглогодичной его формах, в том числе в комбинации с пероральными H₁-антигистаминными препаратами [27]. ИнГКС высокоэффективны в устранении заложенности носа и восстановлении носового дыхания, снимают сопутствующие воспаления слизистой оболочки носа и ринорею. Современный алгоритм фармакотерапии АР, рекомендованный международными согласительными документами, позволяет врачу гарантировать контроль над симптомами заболевания, обеспечивая тем самым высокое качество жизни пациенту.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

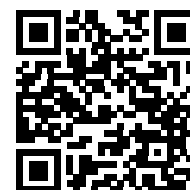
Литература/References

- Карпова Е.П., Бараташвили А.Д. Фенотипическая классификация ринитов и основные принципы терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;8:33-6 [Karпова EP, Baratashvili AD. Phenotypic classification of rhinitis and major treatment approaches. *RMJ. Medical Review*. 2019;8:33-6 (in Russian)].
- Bousquet J, Demoly P, Allaert FA, et al. Validation of the classification of ARIA. *Allergy*. 2003;58(7):672-5. DOI:10.1034/j.1398-9995.2003.101-1-00202.x
- Протокол ведения больных. Алергический ринит (утв. Минздравсоцразвития РФ 28.04.2006); с. 1-79 [Protokol vedeniia bol'nykh. Alergicheskii rinit (utv. Minzdravsozrazvitiia RF 28.04.2006); p. 1-79 (in Russian)].
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N; ARIA Workshop Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl.):S147-334. DOI:10.1067/mai.2001.118891
- Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, et al. ARIA pharmacy "Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy": AIRWAYS ICPs initiative (European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, DG CONNECT and DG Santé) POLLAR (Impact of Air POLLution on Asthma and Rhinitis) GARD Demonstration project. *Allergy*. 2019;74(7):1219-36. DOI:10.1111/all.13701
- Varner AE. The increase in allergic respiratory diseases: survival of the fittest? *Chest*. 2002;121(4):1308-16. DOI:10.1378/chest.121.4.1308
- Ильина Н.И. Алергический ринит. *Consilium Medicum*. 2000;2(8):338-43 [Ilyina NI. Allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2000;2(8):338-43 (in Russian)].
- Балаболкин И.И. Алергические риниты у детей. *Алергология*. 2000;3:34-8 [Balabolkin II. Alergicheskie rinity u detei. *Allergologia*. 2000;3:34-8 (in Russian)].
- Смирнова Г.И. Антигистаминные препараты в лечении алергических заболеваний у детей. М., 2004; с. 64 [Smirnova GI. Antigistaminnye preparaty v lechenii alerghicheskikh zabolevaniy u detei. Moscow, 2004; p. 64 (in Russian)].
- Черняк Б.А., Тиаренкова С.В., Буйнова С.Н. Алергические риниты в Восточной Сибири: распространенность, этиологическая характеристика и взаимосвязь с бронхиальной астмой в различных возрастных группах. *Алергология*. 2002;2:3-9 [Chernyak BA, Tiarenkova SV, Buynov SN. Alergicheskie rinity v Vostochnoi Sibiri: rasprostranennost', etiologicheskaiia kharakteristika i vzaimosviaz' s bronkhial'noi astmoi v razlichnykh voznrastnykh gruppakh. *Allergologia*. 2002;2:3-9 (in Russian)].
- Vento SI, Ertama LO, Hytonen ML. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85(3):209-14. DOI:10.1016/S1081-1206(10)62468-4
- Лусс Л.В. Этиология, патогенез, проблемы диагностики и лечения алергического ринита. *РМЖ*. 2003;12:718 [Luss LV. Etiologiya, patogenez, problemy diagnostiki i lecheniia alerghicheskogo rinita. *RMZh*. 2003;12:718 (in Russian)].
- Лопатин А.С., Гущин И.С., Пискунов Г.З., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению алергического ринита. *Consilium Medicum*. 2001;3(9):33-44 [Lopatin AS, Gushchin IS, Piskunov GZ, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2001;3(9):33-44 (in Russian)].
- Старостина С.В., Волкова К.Б., Сергеева Н.В. Роль блокаторов гистаминовых H₁-рецепторов в комплексном лечении пациентов с алергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2018;21:56-60 [Starostina SV, Volkova KB, Sergeeva NV. The role of histamine H₁ receptors in the complex treatment of patients with allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet*. 2018;21:56-60 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-21-56-60
- Овчинников А.Ю., Панякина М.А. Современные антигистаминные препараты: на чем остановить выбор. *Дыхание. Пульмонология и алергология*. 2012; 2: 28 [Ovchinnikov AYU, Panyakina MA. Sovremennye antigistaminnye preparaty: na chem ostanovit' vybor. *Dykhaniye. Pul'monologiya i alerlogologiya*. 2012;2:28 (in Russian)].
- Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Cough and Cold Medication Use by US Children 1999–2006: Results From the Slone Survey. *Pediatrics*. 2008;122(2):e323-e329. DOI:10.1542/peds.2008-0498
- Polskie Standardy leczenia Nieżytów Nosa (PoSeNN). Stanowisko Panelu Ekspertów PTA. Red. B. Samoliński, M. Arcimowicz. *Alergologia Polska*. 2013;1:1-167.
- Muganurath CS, Curry AL, Schindzielorz AH. Causality Assessment of Olfactory and Gustatory Dysfunction Associated with Intranasal Fluticasone Propionate: Application of the Bradford Hill Criteria. *Adv Ther*. 2018;35(2):173-90. DOI:10.1007/s12325-018-0665-5
- Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Смирнов И.В. Топические глюкокортикостероиды в лечении больных алергическим ринитом. *Медицинский совет*. 2019;8:94-7 [Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Smirnov IV. Topical glucocorticosteroids in the treatment of patients with allergic rhinitis. *Meditsinskiy sovet*. 2019;8:94-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-8-94-97
- Ahmedi N, Snidvongs K, Kalish L, et al. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology*. 2015;53(4):290-302. DOI:10.4193/Rhino15.020

21. Handley D, Magnetti A, Higgins A. Therapeutic advantages of third generation antihistamines. *Expert Opin Investig Drugs*. 1998;7(7):1045-54. DOI:10.1517/13543784.7.7.1045
22. Havle A, Jain V, Ahmed MF, et al. Olopatadine Hydrochloride and Fluticasone Propionate in Topical Treatment of Allergic Rhinitis: A Single Blind Randomised Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12):MC04-MC07. DOI:10.7860/JCDR/2016/20810.9120
23. Karaulov AV, Vylegzhaniina T, Ovchinnikov A, et al. Triamcinolone Acetonide versus Fluticasone Propionate in the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis: A Randomized, Parallel-Group Trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(2):142-51. DOI:10.1159/000497160
24. Ng CC, Romaikin D, Steacy LM, et al. Comparative nasal airflow with loratadine-pseudoephedrine and fluticasone nasal spray for allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(3):342-348.e2. DOI:10.1016/j.anai.2021.05.001
25. Haahr PA, Jacobsen C, Christensen ME. MP-AzeFlu provides rapid and effective allergic rhinitis control: results of a non-interventional study in Denmark. *International Forum of Allergy & Rhinology. Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(4):388-95. DOI:10.1002/alr.22258
26. Van Weissenbruch R, Klimek L, Gálffy G, et al. MP-AzeFlu Improves the Quality-of-Life of Patients with Allergic Rhinitis. *J Asthma Allergy*. 2020;13:633-45. DOI:10.2147/JAA.S277734
27. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-8. DOI:10.1016/j.jaci.2017.03.050

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Новая классификация холестеатомы EAONO/JOS и хирургических вмешательств на среднем ухе SAMEO-АТО: актуальность и клиническая значимость

Е.В. Пчеленок[✉], О.Ю. Тарасова, С.Я. Косяков

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Холестеатома среднего уха (ХСУ) является распространенной проблемой современной отологии. Европейская академия отологии и нейротоологии совместно с Японским отологическим обществом (EAONO/JOS) в 2017 г. опубликовали консенсусные рекомендации по определению, классификации и стадиям ХСУ. В 2018 г. под эгидой Международного общества по оценке результатов в отологии (The International Otology Outcome Group) представлена классификация хирургических вмешательств на среднем ухе. Ведущей проблемой хирургии ХСУ остается высокая частота рецидивирования, которая составляет от 5 до 32% в зависимости от типа хирургического вмешательства. Цель статьи – представить описание новой классификации ХСУ EAONO/JOS и хирургических вмешательств на среднем ухе SAMEO-АТО с анализом их возможной клинической значимости для определения риска рецидивирования холестеатомы, а также прогноза в отношении восстановления слуха после операции.

Ключевые слова: холестеатома среднего уха, классификация холестеатомы, стадии холестеатомы, хирургия среднего уха, клиническая значимость

Для цитирования: Пчеленок Е.В., Тарасова О.Ю., Косяков С.Я. Новая классификация холестеатомы EAONO/JOS и хирургических вмешательств на среднем ухе SAMEO-АТО: актуальность и клиническая значимость. Consilium Medicum. 2021;23(12):956–960. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201236

REVIEW

New classification of EAONO/JOS cholesteatoma and SAMEO-ATO middle ear surgery: relevance and clinical significance

Ekaterina V. Pchelenok[✉], Olga Yu. Tarasova, Sergey Ya. Kosyakov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Middle ear cholesteatoma (MEC) is a common problem of modern otology. The European Academy of Otology and Neurotology in cooperation with the Japanese Otological Society (EAONO/JOS) published consensus recommendations on the definition, classification and stages of MEC in 2017. In 2018, the classification of middle ear surgery was presented under the auspices of the International Otology Outcome Group. The leading problem of MEC surgery remains the high recurrence rate, which ranges from 5 to 32% depending on the type of surgical intervention. The main purpose of this article is to describe the new EAONO/JOS classification of MEC and SAMEO-ATO middle ear surgical interventions with an analysis of their possible clinical significance in determining the risk of cholesteatoma recurrence as well as the prognosis for hearing recovery after surgery.

Keywords: middle ear cholesteatoma, cholesteatoma classification, stages of cholesteatoma, middle ear surgery, clinical significance

For citation: Pchelenok EV, Tarasova OYu, Kosyakov SYa. New classification of EAONO/JOS cholesteatoma and SAMEO-ATO middle ear surgery: relevance and clinical significance. Consilium Medicum. 2021;23(12):956–960. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201236

Введение

Холестеатома среднего уха (ХСУ) является одной из наиболее актуальных проблем современной отологии, что связано с высокой распространенностью, значительной частотой развития экстра- и интракраниальных осложнений, трудностями диагностики и лечения [1, 2]. Ежегодная заболеваемость холестеатомой оценивается в 9,2 на 100 тыс. человек у взрослых и 3 на 100 тыс. у детей. По данным другого исследования, заболеваемость составляет около 6 случаев на 100 тыс. населения [3].

Согласно современным представлениям в большинстве случаев холестеатома является осложнением хронического

гнойного среднего отита [4]. С гистологической точки зрения холестеатома состоит из 3 слоев:

- 1) собственно холестеатомные массы (детрит);
- 2) матрикс (пролиферирующие эпидермальные кератиноциты);
- 3) периматрикс (соединительнотканый слой, содержащий кровеносные сосуды, фибробласты, лимфоциты, плазматические клетки и др.) [2, 5, 6].

Несмотря на длительную историю изучения и многочисленные теории патогенеза (теория инвагинации, метаплазии, миграционная теория, теория ретракции и пролиферации и др.), продолжают исследования по

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Пчеленок Екатерина Витальевна** – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: epchelenok@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1021-5403

Тарасова Ольга Юрьевна – аспирант каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: olya.tar@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-6986-9260

Косяков Сергей Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: Serkosykov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7242-2593

[✉]**Ekaterina V. Pchelenok** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: epchelenok@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1021-5403

Olga Yu. Tarasova – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: olya.tar@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-6986-9260

Sergey Ya. Kosyakov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: Serkosykov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7242-2593

выявлению точных причин и механизмов развития холестеатомы [6].

Основными клиническими проявлениями холестеатомы являются оторрея и снижение слуха. Важно отметить, что в большинстве случаев наблюдается поздняя диагностика холестеатомы [3]. Так, примерно в 1/3 случаев диагноз ставится спустя 6 лет и более после появления первых симптомов заболевания, что определяет достаточно высокую частоту развития осложнений. Примерно в 80% случаев при холестеатоме наблюдается деструкция слуховых косточек [3]. Также при холестеатоме могут развиваться головокружение, парез лицевого нерва, различные внутричерепные осложнения, включая эпи- и субдуральный абсцесс, менингит и др. Все это определяет важность своевременной диагностики и лечения холестеатомы.

В настоящее время хирургическое лечение остается единственной доступной опцией при лечении пациентов с ХСУ. Хирургическое лечение направлено на полное удаление патологического процесса с целью предотвращения развития осложнений и улучшения слуха. Ведущей проблемой хирургического лечения ХСУ является высокая частота рецидивирования, составляющая от 5 до 32% в зависимости от различных типов хирургического лечения [7, 8].

В последние годы активно разрабатываются различные системы классификации и стадирования холестеатомы [8]. Авторы пришли к выводу, что данные системы могут быть использованы для определения риска рецидивирования и прогноза в отношении восстановления слуха после операций, а также для корректного сравнения результатов клинических исследований с применением различных типов хирургических вмешательств. К настоящему времени предложено достаточно большое количество классификаций и систем стадирования холестеатомы различной сложности, которые позволяют учитывать различные факторы, однако ни одна из них полностью не отвечает практическим и научным целям [9–16]. При описании холестеатомы авторы могут использовать различные термины, которые не всегда имеют однозначную трактовку. Эта же проблема касается и технических аспектов проведения оперативных вмешательств [17]. Кроме того, необходимо отметить, что до настоящего времени, несмотря на неоспоримость эффективности хирургического лечения холестеатомы, крайне мало данных о сравнительной эффективности различных методов, которые были бы получены в качественных рандомизированных клинических исследованиях. Выбор метода оперативного лечения холестеатомы основывается преимущественно на индивидуальных особенностях пациента и опыте конкретного хирурга, при этом сравнение результатов оперативного лечения, проведенного в разных центрах, затруднено отсутствием общепринятой терминологии для описания подобного рода вмешательств [6]. Все это определяет большую актуальность разработки новых классификаций холестеатомы и хирургических вмешательств на среднем ухе.

Новая классификация холестеатомы EAONO/JOS

В 2017 г. опубликованы совместные консенсусные рекомендации EAONO/JOS (Европейская академия отологии и нейроотологии/Японское отологическое общество) по определению, классификации и стадиям ХСУ [6]. Разработке этих рекомендаций предшествовала публикация рекомендаций по холестеатоме, изданных EAONO в 2015 г., и рекомендаций JOS, опубликованных в 2017 г. [14, 15]. При разработке консенсусных рекомендаций EAONO/JOS преследовали следующие цели:

- 1) сформулировать определение холестеатомы для уточнения терминологии, используемой при описании этого образования;
- 2) разработать классификацию ХСУ для более корректного сравнения результатов применения хирургических методов лечения;

3) разработать систему стадирования ХСУ, которая бы отражала тяжесть заболевания, сложность хирургического удаления холестеатомы и возможность последующего восстановления нормальной функции.

С методологической точки зрения разработка данных рекомендаций проходила в несколько этапов. Первоначально разрабатывался 1-й вариант документа при участии 6 европейских и 4 японских отологов. В последующем текст рекомендаций неоднократно обсуждался, в том числе в рамках 10-й Международной конференции по холестеатоме и хирургии уха в г. Эдинбурге (июнь 2016 г.), проходившей при участии более 1 тыс. делегатов из 54 стран, а также в рамках специально собранной консенсусной сессии. В дальнейшем 47 заинтересованных делегатов представили обратную связь по 3-й редакции документа; на этом этапе внесено еще несколько дополнительных незначительных изменений. В целом текст рекомендаций получил одобрение большинства специалистов, при этом предложенное определение холестеатомы получило одобрение в 98% случаев, классификация – в 89% случаев, предложенная система стадирования – в 75% [6].

Согласно предложенному определению холестеатомы представляет собой массу, состоящую из ороговевающего плоского эпителия, локализованную в барабанной и/или мастоидальной полости и субэпителиальной соединительной ткани, для которой характерно прогрессирующее накопление кератина с перифокальной воспалительной реакцией или без нее. Холестеатома состоит из остатков кератина, матрикса и периматрикса. В рекомендациях особенно подчеркивается, что патофизиологические механизмы развития холестеатомы остаются окончательно не изученными [6].

С точки зрения классификации консенсусные рекомендации сохранили подразделение холестеатомы на 2 основные категории: приобретенная и врожденная. Отдельно предложена категория «неклассифицируемая холестеатома».

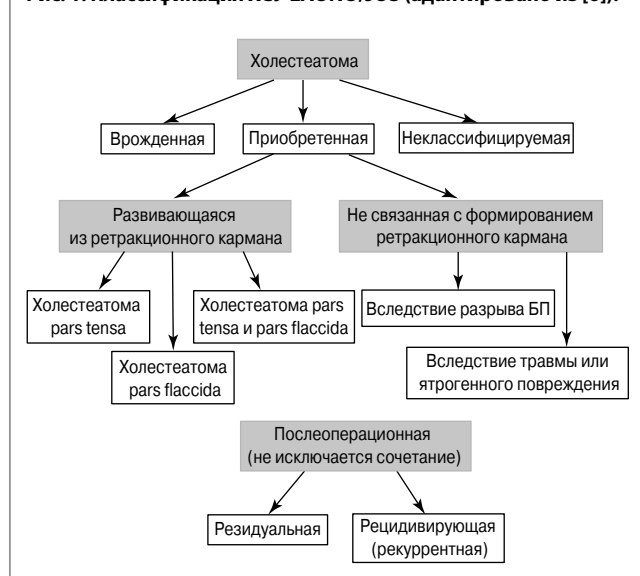
Для приобретенной холестеатомы характерно развитие клинических проявлений, обусловленных ростом образования или сдавлением окружающих структур. Приобретенная холестеатома подразделяется на следующие основные варианты:

1. Холестеатома, развивающаяся из ретракционного кармана:
 - ненатянутой части барабанной перепонки (БП) – *pars flaccida*;
 - натянутой части БП – *pars tensa*;
 - ненатянутой и натянутой частей БП.
2. Холестеатома, не связанная с формированием ретракционного кармана:
 - вторичная в результате разрыва БП;
 - возникающая после проведения отологических процедур (ятрогенная) или травмы.

При описании приобретенной холестеатомы необходимо учитывать наличие или отсутствие деструкции прилежащих структур, ретракции и/или перфорации БП, оторреи, снижения слуха, а также результаты применения методов визуализации (компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии).

Врожденная холестеатома представляет собой эпидермоидную кисту, которая располагается медиальнее интактной БП. В большинстве случаев врожденная холестеатома располагается в передневерхнем квадранте среднего уха. Данная локализация врожденной холестеатомы является единственной из упомянутых в рекомендациях EAONO (2015 г.), однако в консенсусных рекомендациях EAONO/JOS также в качестве возможного варианта локализации врожденной холестеатомы отмечается задневерхний квадрант, а также допускается возможность и иной локализации. Предполагается, что врожденная холестеатома имеется уже при рождении, хотя и диагностируется, как правило, позже. Клинически врожденная холестеатома проявляется тугоухостью, в редких случаях – болевым синдромом.

Рис. 1. Классификация ХСУ EAONO/JOS (адаптировано из [6]).



В качестве отдельной категории в классификации рассматривается рецидивирование холестеатомы после хирургических вмешательств, которое может быть представлено:

- резидуальной холестеатомой (возникает в результате неполного удаления матрикса);
- рецидивирующей (рекуррентной) холестеатомой (возникает в результате рецидивирования ретракционного кармана после хирургического лечения).

Среди особенностей классификации EAONO/JOS необходимо отметить отказ от использования терминов «первично» и «вторично приобретенная холестеатома», поскольку они в большей степени имеют историческое значение. Также необходимо отметить внедрение термина «неклассифицируемая холестеатома» для тех случаев, когда невозможно точно определить врожденный или приобретенный характер образования. Данный термин, в частности, рекомендовано использовать вместо термина «подозрение на врожденную холестеатому».

Схематично предложенная классификация холестеатомы представлена на рис. 1.

Стадирование холестеатомы основано на анатомическом подразделении полости среднего уха на 4 части (рис. 2):

- труднодоступная область (S), которая в свою очередь делится на передний эпитимпанум, или протимпанум (S1), и барабанный синус (S2);
- барабанная полость (T);
- аттик (A);
- сосцевидный отросток (M).

Стадирование ХСУ EAONO/JOS применимо для 4 вариантов холестеатомы (холестеатома натянутой и ненапрянутой частей БП, врожденная холестеатома и холестеатома вследствие перфорации БП) и подразумевает выделение 4 стадий:

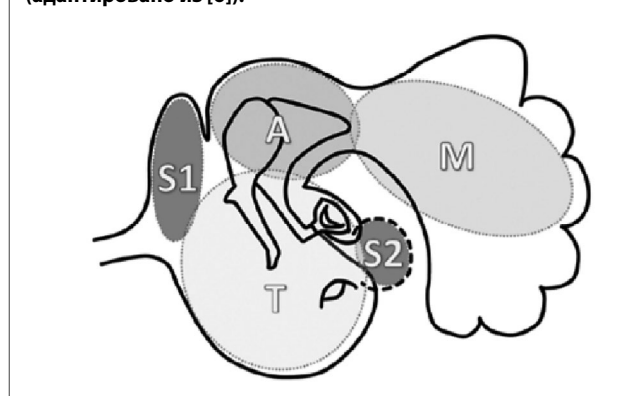
Стадия I – холестеатома в месте возникновения (например, в области A для холестеатомы ненапрянутой части БП или в области T для холестеатомы натянутой части БП).

Стадия II – холестеатома с вовлечением 2 и более областей.

Стадия III – холестеатома с экстракраниальными осложнениями, включая парез лицевого нерва, лабиринтит, фистулу лабиринта, постаурикулярный абсцесс, абсцесс в области шеи и др.; на этой стадии также могут возникать деструкция стенки канала, крыши барабанной полости и адгезивный отит.

Стадия IV – холестеатома с интракраниальными осложнениями, к которым относятся гнойный менингит, эпидуральный и субдуральный абсцесс, абсцесс головного мозга, тромбоз венозных синусов и др.

Рис. 2. Разделение полости среднего уха по системе STAM (адаптировано из [6]).



Следует отметить, что именно система стадирования ХСУ вызвала наиболее оживленные дебаты во время подготовки данных рекомендаций. В первую очередь речь идет о сложности системы стадирования. Относительно простые системы удобны для широкого практического применения. С другой стороны, более сложные и развернутые системы стадирования позволяют учесть больше потенциальных прогностических факторов. Предложенная классификация критиковалась за излишнюю простоту. На этапе обсуждения предложено несколько более сложных вариантов классификации, позволяющих, в частности, учесть деструкцию слуховых косточек, состояние слизистой оболочки и др. В проведенных к настоящему времени исследованиях показано, что многие факторы могут влиять на восстановление слуха после хирургического лечения холестеатомы, однако по этим дополнительным параметрам достичь консенсуса еще сложнее, так как для большинства факторов их прогностическое значение и влияние на исход оперативных вмешательств остаются недостаточно изученными [6].

Следует отметить, что к настоящему времени уже опубликован ряд исследований, в которых успешно применялась классификация EAONO/JOS (2017 г.). В первую очередь необходимо отметить результаты крупного исследования с включением более 1482 пациентов с ХСУ, в котором проводилась оценка валидности предложенной системы стадирования [18]. В данной работе на репрезентативной выборке пациентов показано, что большинство пациентов с холестеатомой имеют II (67%) и I (22%) стадии заболевания, значительно реже встречается III стадия (11%) и крайне редко – IV (0,3%). Авторы показали высокую внутри- и межэкспертную надежность определения стадии ($\kappa=0,8$), хотя расхождения в определении стадии между различными экспертами встречались более чем в 10% случаев, что требует дополнительных исследований [18, 19].

В работе, проведенной М. Motegi и соавт. (2019 г.), подтверждено, что у большинства пациентов с ХСУ определяются II (59,1%) и I (31,8%) стадии, при этом при использовании на данной выборке пациентов предложенной ранее классификации JOS доля пациентов со II и I стадиями составила соответственно 50,0 и 40,9% [20]. Основной причиной расхождения является выявленная у 9,1% пациентов инвазия образования в барабанный синус, что позволило отнести эти случаи ко II стадии по EAONO/JOS. В исследовании, проведенном F. Ardic и соавт. (2020 г.), получены данные о большей частоте встречаемости пациентов с III стадией заболевания (31%), при этом доля пациентов с I и II стадиями составила соответственно 39 и 28%, с IV стадией – 2% [8].

М. Komori и соавт. (2018 г.) провели анализ практической ценности классификации и системы стадирования JOS холестеатомы pars flaccida, II стадию выявляли наиболее часто (71% общего количества случаев), средний возраст пациентов составил 30–40 лет, при этом III стадия встречалась реже, возрастная группа – старше 40 лет [16]. Авторы

Таблица 1. Классификация хирургических вмешательств на среднем ухе SAMEO-ATO

<i>S – state of surgery (эман операции)</i>	
S1	Первичная операция
S2p	Запланированное 2-е вмешательство (или 2-й этап операции)
S2r	Ревизия (незапланированное 2-е вмешательство)
<i>A – approach (доступ)</i>	
A1	Эндоскопический трансканальный
A2	Микроскопический трансканальный
A3	Эндауральный
A4	Ретроаурикулярный
<i>M – mastoidectomy (мастоидэктомия)</i>	
Mx	Мастоидэктомия не проводилась
M1a	Мастоидэктомия с сохранением стенки канала (кортикальная мастоидэктомия)
M1b	Мастоидэктомия с сохранением стенки канала (кортикальная мастоидэктомия) + задняя тимпанотомия
M2a	Мастоидэктомия с удалением только верхнего щита (scutum) – аттикотомия
M2b	Мастоидэктомия с удалением верхнего щита и задневерхней стенки канала (аттикоантромотомия)
M2c	Мастоидэктомия с удалением всего канала
M1a+2a	Мастоидэктомия с сохранением стенки канала + аттикотомия
M1b+2a	Мастоидэктомия с сохранением стенки канала + задняя тимпанотомия + аттикотомия
M3a	Субтотальная петрозэктомия с сохранением слуховой капсулы (oticcapsula)
M3b	Субтотальная петрозэктомия с удалением слуховой капсулы (oticcapsula)
<i>E – external ear canal reconstruction (реконструкция наружного слухового прохода)</i>	
Ex	Реконструкция не проводилась
E1	Реконструкция с применением мягких материалов
E2	Реконструкция с применением ригидных материалов
<i>O – obliteration of mastoid cavity (облитерация ячеек сосцевидного отростка)</i>	
Ox	Облитерация не проводилась
O1	Частичная облитерация
O2	Полная облитерация
<i>A – access to middle ear (доступ к среднему уху)</i>	
Ax	Без удаления кости
A1	Расширение задней порции барабанной борозды
A2	Частичное или круговое расширение костного канала (каналоластика)
A3	Полная каналоластика с пластикой мягких тканей
<i>T – tympanic membrane (БП)</i>	
Tx	Восстановление (пластика) БП не проводилось
Tn	БП сохранена
T1	Укрепление интактной БП (reinforcement)
T2	Частичная пластика БП
T3	Полная пластика БП
<i>O – ossicular chain (цепь слуховых косточек)</i>	
Ox	Реконструкция не проводилась
On	Цепь слуховых косточек сохранена
Osi	Реконструкция между наковальней и головкой стремени
Osm	Реконструкция между молоточком и головкой стремени
Ost	Реконструкция между БП и головкой стремени
Osd	БП напрямую репозиционирована к головке стремени
Ofi	Реконструкция между наковальней и ножкой стремени
Ofm	Реконструкция между молоточком и ножкой стремени
Oft	Реконструкция между БП и ножкой стремени
Ofd	БП напрямую репозиционирована к ножке стремени
Ovi	Реконструкция между наковальней и преддверием (включая стапедотомию)
Ovm	Реконструкция между молоточком и преддверием (маллеостапедотомия)
Ovt	Реконструкция между БП и преддверием

выявили, что прогрессирование стадии заболевания ассоциировано с ухудшением слуха пациента.

В ряде исследований подтверждены прогностические значения стадии по EAONO/JOS в отношении улучшения слуха после операции [8, 21, 22]. В работе, проведенной A. Fukuda и соавт. (2019 г.) с включением 34 пациентов с ХСУ, показано, что восстановление слуха с достижением PTA-ABG ≤ 10 и ≤ 20 дБ после оперативного лечения наблюдается в 23,5 и 55,9% случаев соответственно, при этом более низкая стадия заболевания по системе стадирования EAONO/JOS статистически значимо ассоциирована с благоприятным исходом в отношении восстановления слуха [21]. В то же время в ретроспективном исследовании, проведенном H. van der Toom и соавт. (2020 г.), на достаточно большой выборке пациентов (n=231) показано, что стадирование по EAONO/JOS уступает классификации STAMCO в отношении прогнозирования рецидивирования заболевания [23]. Отсутствие прогностического значения в отношении рецидивирования стадии по EAONO/JOS также показано в исследовании, проведенном S. Angeli и соавт. (2020 г.) [24]. С этими данными согласуются и результаты исследования F. Ardic и соавт. (2020 г.): стадия по EAONO/JOS не позволяет прогнозировать риск рецидивирования холестеатомы, но может использоваться как предиктор в отношении восстановления слуха после оперативного вмешательства и планирования оперативного вмешательства [8]. Также в работе, проведенной M. Eggink и соавт. (2021 г.), показано, что ни одна из предложенных систем стадирования холестеатомы (JOS, EAONO-JOS и STAMCO) не обладает достаточной точностью в отношении прогнозирования рецидивирования заболевания, что требует дальнейших исследований [25].

Классификация хирургических вмешательств на среднем ухе SAMEO-ATO

В 2018 г. M. Yung и соавт. представили классификацию хирургических вмешательств на среднем ухе, разработанную под эгидой Международного общества по оценке результатов в отологии (The International Otology Outcome Group – IOOG) [26]. Разработка данной классификации проводилась на основании одного из методов принятия консенсусных решений в медицине – модифицированного метода Дельфи, который предполагает сбор мнений заинтересованных экспертов в данной области путем рассылки формализованных анкет с возможностью внесения комментариев. Первоначальный вариант классификации, разработанный группой из 8 экспертов, в последующем прошел несколько раундов обсуждения с представителями национальных отологических сообществ, а затем финальное обсуждение на специальной организованной сессии в рамках 31st Politzer Society Meeting (февраль 2018 г.). На этапе обсуждения с представителями отологических обществ уровень одобрения документа составил 95%. Итоговая классификация, представляющая собой по сути систему формализации протоколов операций, получила название SAMEO-ATO (S – state of surgery, A – approach, M – mastoidectomy, E – external ear canal reconstruction, O – obliteration of mastoid cavity, A – access to middle ear, T – tympanic membrane, O – ossicular chain); табл. 1.

К настоящему времени представлены результаты нескольких клинических исследований, в которых использовалась классификация SAMEO-ATO для оценки риска осложнений и прогнозирования исходов оперативных вмешательств при ХСУ. В исследовании, проведенном V. Pontillo и соавт. (2021 г.), показано, что применение классификации SAMEO-ATO может быть полезно для прогнозирования улучшения слуха после операции. В это исследование включены 273 пациента, у большинства из которых (54%) использовалась открытая хирургическая техника (Canal Wall Down, соответствует M2c по SAMEO-ATO), у 33% – закрытая хирургическая техника (Canal Wall Up, соответствует

M1b2a по SAMEO-АТО) [27]. Показано, что разделы М (mastoidectomy) и О (ossicular chain) системы формализации протоколов операции SAMEO-АТО ассоциированы с исходами в отношении слуха, при этом более неблагоприятные исходы выявлены для Мх и Оп [27]. Таким образом, в целом результаты этого исследования подтвердили значимость применения SAMEO-АТО для прогнозирования исходов операции. В другом исследовании, проведенном Т. Сассо и соавт. (2021 г.), показана значимость системы SAMEO-АТО для определения риска развития осложнений хирургического лечения. В данном исследовании проанализированы результаты 132 операций по поводу ХСУ у 110 пациентов, осложнения выявлены в 17% случаев (чаще всего – фистула латерального полукружного канала, реже – фистула верхнего полукружного канала и др.) [28]. По данным многомерного регрессионного анализа с риском развития осложнений статистически значимо ассоциированы оценка по SAMEO-АТО О1 (2 vs 1), SAMEO-АТО Т (3 vs 1 или 2) и SAMEO-АТО О2 (S- vs F-) [28].

Заключение

ХСУ остается одной из наиболее актуальных проблем современной хирургической отологии. Для дальнейшего развития этого направления, унификации терминологии и описания протоколов хирургического лечения большое значение имеет внедрение единых классификаций, систем стадирования и формализации описания протоколов операций. В данной статье представлены новые классификации холестеатомы EAONO/JOS и хирургических вмешательств на среднем ухе SAMEO-АТО, проанализирован опыт их применения в рамках проведенных исследований. Показана возможность применения классификаций для определения прогноза в отношении восстановления слуха после операции. Широкое внедрение данных классификаций в практику может иметь большое значение для оптимизации сбора и анализа результатов хирургического лечения пациентов с ХСУ, определения предикторов эффективности разных методов лечения, риска развития осложнений и прогнозирования функционального исхода.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Благодарность. Авторы выражают благодарность кафедре оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.

Gratitude. The authors would like to thank the otorhinolaryngology department of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Литература/References

1. Аникин М.И. Холестеатома среднего уха: определение, вопросы классификации и этиопатогенеза. *Российская оториноларингология*. 2016;82(3):16-23 [Anikin M.I. Cholesteatoma srednego ukha: opredelenie, voprosy klassifikatsii i etiopatogeneza. *Rossiiskaia otorinolaringologija*. 2016;82(3):16-23 (in Russian)].

2. Rutkowska J, Özgür N, Olszewska E. Cholesteatoma Definition and Classification: A Literature Review. *J Int Adv Otol*. 2017;13(2):266-71.
3. Aquino JE, Cruz Filho NA, de Aquino JN. Epidemiology of middle ear and mastoid cholesteatomas: study of 1146 cases. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77:341-7.
4. Wallis S, Atkinson H, Coatesworth AP. Chronic otitis media. *Postgrad Med*. 2015;127(4):391-5.
5. Kuo CL. Etiopathogenesis of acquired cholesteatoma: prominent theories and recent advances in biomolecular research. *Laryngoscope*. 2015;125(1):234-40.
6. Yung M, Tono T, Olszewska E, et al. EAONO/JOS Joint Consensus Statements on the Definitions, Classification and Staging of Middle Ear Cholesteatoma. *J Int Adv Otol*. 2017;13(1):1-8.
7. Gaillardin L, Lescanne E, Morinière S, et al. Residual cholesteatoma: prevalence and location. Follow-up strategy in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012;129:136-40.
8. Ardic FN, Mengi E, Tümkaya F, et al. Correlation between Surgical Outcome and Stage of Acquired Middle Ear Cholesteatoma: Revalidation of the EAONO/JOS Staging System. *J Int Adv Otol*. 2020;16(1):34-9.
9. Lien CF. Staging of attic cholesteatoma. *Chin Med J*. 1984;33:438-42.
10. Dornhoffer JL, Gardner E. Prognostic factors in ossiculoplasty: A statistical staging system. *Otol Neurotol*. 2001;22:299-304.
11. Black B, Gutteridge I. Acquired cholesteatoma: Classification and outcomes. *Otol Neurotol*. 2011;32:992-5.
12. Belal A, Reda M, Mehanna A, et al. TMC: A new staging system for tympanomastoid cholesteatoma. *Egyptian J Otolaryngol*. 2012;28:12-6.
13. Kitahara T, Mishiyo Y, Sakagami M, et al. Staging-based surgical results in chronic otitis media with cholesteatoma. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho (Tokyo)*. 2012;115:91-100.
14. Olszewska E, Rutkowska J, Özgür N. Consensus-Based Recommendations on the Definition and Classification of Cholesteatoma. *J Int Adv Otol*. 2015;11:81-7.
15. Tono T, Sakagami M, Kojima H, et al. Staging and classification criteria for middle ear cholesteatoma proposed by the Japan Otological Society. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(2):135-40.
16. Komori M, Tada T, Koizumi H, et al. Practical analysis of pars flaccida cholesteatoma with classification and staging system proposed by Japan Otological Society: a comparative study. *Acta Otolaryngol*. 2018;138(11):977-80.
17. Linder TE, Shah S, Martha AS, et al. Introducing the "ChOLE" Classification and Its Comparison to the EAONO/JOS Consensus Classification for Cholesteatoma Staging. *Otol Neurotol*. 2019;40(1):63-72.
18. James AL, Siu J, Borkhoff CM, et al. International Collaborative Assessment of the Validity of the EAONO/JOS Cholesteatoma Staging System: Confirmation of Validity and Reliability. *Otol Neurotol*. 2020;41(2):286-7.
19. Sabour S. International Collaborative Assessment of the Validity of the EAONO/JOS Cholesteatoma Staging System: Methodological Issues on Validity and Reliability. *Otol Neurotol*. 2020;41(2):285.
20. Motegi M, Yamamoto Y, Tada T, et al. Clinical Characteristics of Pars Tensa Cholesteatoma: A Comparative Study of Area-Based Classification Systems Proposed by the Japanese Otological Society and the European Academy of Otolaryngology – Neuro-Otology. *J Int Adv Otol*. 2019;15(2):184-8.
21. Fukuda A, Morita S, Nakamaru Y, et al. Short-Term Hearing Prognosis of Ossiculoplasty in Pars Flaccida Cholesteatoma Using the EAONO/JOS Staging System. *J Int Adv Otol*. 2019;15(1):2-7.
22. Olmedo MJ, Ropero RF, Sánchez GS. Cholesteatoma: Influence of surgical technique and EAONO/JOS stage on audiological results. *Acta Otorrinolaryngol Esp*. 2021;S0001-6519(21)00042-X.
23. Van der Toom H, van der Schroeff MP, Janssen J, et al. A Retrospective Analysis and Comparison of the STAM and STAMCO Classification and EAONO/JOS Cholesteatoma Staging System in Predicting Surgical Treatment Outcomes of Middle Ear Cholesteatoma. *Otol Neurotol*. 2020;41(4):e468-74.
24. Angeli S, Shahah D, Brown CS, et al. Predicting Recidivism for Acquired Cholesteatoma: Evaluation of a Current Staging System. *Otol Neurotol*. 2020;41(10):1391-6.
25. Eggink MC, de Wolf MJF, Ebbens FA, et al. Evaluation of Long-term Cholesteatoma Recidivism: Using the JOS, EAONO-JOS, and STAMCO Cholesteatoma Staging Systems. *Otol Neurotol*. 2021;42(7):1031-8.
26. Yung M, James A, Merkus P, et al. International Otology Outcome Group and the International Consensus on the Categorization of Tympanomastoid Surgery. *J Int Adv Otol*. 2018;14(2):216-26.
27. Pontillo V, Damiani M, Graziano G, et al. Correlation between functional outcome and the SAMEO-ATO framework. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021. DOI:10.1007/s00405-021-07000-3
28. Cacco T, Africano S, Gaglio G, et al. Correlation between peri-operative complication in middle ear cholesteatoma surgery using STAMCO, ChOLE, and SAMEO-ATO classifications. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021. DOI:10.1007/s00405-021-06679-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Атопические поражения кожи беременных: как помочь пациенткам

З.А. Невожинская^{✉1}, Е.В. Дворянкова², О.Ю. Ткаченко³, И.М. Корсунская²

¹ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева», Москва, Россия

Аннотация

Многие женщины во время беременности испытывают те или иные кожные симптомы, вызванные иммунологическими, метаболическими и другими изменениями, происходящими в организме в этот период. Одна из частых жалоб беременных – кожный зуд. Примерно в 20% случаев причиной зуда являются атопические поражения кожи беременных, гистологически неотличимые от атопического дерматита, который также склонен обостряться в период беременности. Принято считать, что эти поражения обусловлены повышенной выработкой цитокинов Th2 (интерлейкина-4, 10) в организме беременной женщины. В терапии атопических поражений кожи беременных и обострения атопического дерматита на первое место выходят топические глюкокортикостероиды и средства ухода. В случаях ограниченных высыпаний или легкой степени дерматита могут применяться только средства ухода с выраженным увлажняющим эффектом. Использование увлажняющих средств позволяет минимизировать зуд и неприятные ощущения на коже. Одним из таких средств, применяемых нами в практике, является липидовосстанавливающий крем XeraCalm A.D, чья уникальная формула не только оказывает восстанавливающий и противозудный эффекты, но и повышает естественный иммунитет кожи.

Ключевые слова: атопические поражения кожи беременных, атопический дерматит, средства ухода

Для цитирования: Невожинская З.А., Дворянкова Е.В., Ткаченко О.Ю., Корсунская И.М. Атопические поражения кожи беременных: как помочь пациенткам. Consilium Medicum. 2021;23(12):961–964. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201257

REVIEW

Atopic skin lesions in pregnant women: how to help patients

Zofia A. Niewozinska^{✉1}, Evgeniya V. Dvoriankova², Olga Iu. Tkachenko³, Irina M. Korsunskaya²

¹Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

²Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Moscow, Russia;

³Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Many pregnant women experience skin symptoms caused by immunological, metabolic or other changes that occur in their body during pregnancy. One of the most common complaints of pregnant women is itchy skin. In about 20% of cases, itching in pregnant women is associated with atopic skin lesions. Histologically, these lesions are indistinguishable from atopic dermatitis, which also tends to worsen during pregnancy. It is believed that these lesions are due to increased production of Th2 cytokines (interleukin-4 and -10) in the body of a pregnant woman. Topical glucocorticosteroids and skin care products are best treatments for atopic skin lesions of pregnant women and exacerbation of atopic dermatitis. In cases of limited rashes or mild dermatitis, only care products with a strong moisturizing effect can be used. Using moisturizers can help minimize itching and skin discomfort. One of these agents that we use in practice is XeraCalm A.D Lipid-Replenishing cream, the unique formula of which not only has a regenerating and antipruritic effect, but also enhances the natural immunity of the skin.

Keywords: atopic skin lesions of pregnant women, atopic dermatitis, care products

For citation: Niewozinska ZA, Dvoriankova EV, Tkachenko Olu, Korsunskaya IM. Atopic skin lesions in pregnant women: how to help patients. Consilium Medicum. 2021;23(12):961–964. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201257

Беременность сопровождается глубокими иммунологическими, метаболическими, эндокринными и сосудистыми изменениями, которые делают беременных женщин восприимчивыми к изменениям кожи и придатков, как физиологическим, так и патологическим. Эти изменения являются позитивной адаптацией матери к приспособле-

нию и поддержке плода по мере его роста и развития на протяжении всей беременности [1]. Многие исследования сосредоточены на конкретном дерматозе или других заболеваниях и состояниях, связанных с беременностью [2–6]. Однако подробные отчеты о физиологических изменениях и конкретных дерматозах беременных, а также о влиянии

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Невожинская Зоя Анатольевна – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог, ГБУЗ МНПЦДК. E-mail: nezasia@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5913-9635

Дворянкова Евгения Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ. ORCID: 0000-0002-2458-419X

Ткаченко Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, зав. женской консультацией №2, ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева». ORCID: 0000-0001-8037-9898

Корсунская Ирина Марковна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ФГБУН ЦТП ФХФ. ORCID: 0000-0002-6583-0318

[✉]Zofia A. Niewozinska – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: nezasia@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5913-9635

Evgeniya V. Dvoriankova – D. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology. ORCID: 0000-0002-2458-419X

Olga Iu. Tkachenko – Cand. Sci. (Med.), Inozemtsev City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-8037-9898

Irina M. Korsunskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-6583-0318

Рис. 1. АПКБ на туловище.**Рис. 2. АПКБ на конечностях.**

различных дерматозов на этих женщин в литературе многочисленны. Существующие исследования показывают широкий диапазон вариаций частоты различных дерматозов, специфических для беременности.

Так, например, в исследовании V. Panicker и соавт. включены 600 пациенток. Возраст исследуемой популяции варьировал от 18 до 38 лет, при этом большинство беременных были в возрастной группе 20–25 лет. Для большинства – 370 (61,67%) – пациенток роды были первыми; 230 (38,33%) пациенток были мультигравидными. Большинство (400, 66,67%) случаев кожных изменений представлено во II триместре. Наиболее частой жалобой был кожный зуд (113, 18,83%), за которым следовали поражения кожи (48, 8%) [7].

В своей практике мы чаще всего наблюдаем обострение атопического дерматита (АтД) или атопические поражения кожи у беременных (АПКБ).

АПКБ – это доброкачественное зудящее состояние, которое характеризуется экзематозными или папулезными поражениями у пациенток с АтД в анамнезе или предрасположенностью к нему или с новым началом АтД во время беременности. Термин АПКБ охватывает гетерогенную группу зудящих состояний во время беременности, также известных как почесуха во время беременности, зудящий фолликулит во время беременности и экзема во время беременности. АПКБ – самая частая причина зуда во время беременности [8, 9] с распространенностью 5–20%. АПКБ страдают 2 группы пациенток: одна, у которых во время беременности либо впервые возникают атопические из-

менения кожи, либо после длительной ремиссии, и вторая – больные, страдающие обострением ранее существовавшего АтД. АПКБ – дерматит, который клинически и гистологически неотличим от АтД, но считается, что он является уникальным для беременности, поскольку 80% пациенток ранее не имели в анамнезе кожных заболеваний [8, 10].

Во время беременности иммунная система смещена в сторону иммунного ответа, в котором доминирует Т-хелпер 2 (Th2), чтобы вызвать толерантность у плода [11]. Считается, что патогенез АПКБ и позднее появление симптомов вызваны специфическими для беременности иммунологическими изменениями. Во время беременности у женщин наблюдается изменение структуры Th-клеток со сниженной выработкой цитокинов Th1 [интерлейкина (ИЛ)-2, 12, интерферона γ] и повышенным содержанием цитокинов Th2 (ИЛ-4, 10) [11]. Считается, что реакция Th2 отвечает за изменения кожи, наблюдаемые у беременных женщин.

Сам по себе АтД также является заболеванием, вызываемым Th2, и, таким образом, женщины с АтД имеют повышенный риск возникновения кожных заболеваний во время беременности. АтД обычно обостряется во II или III триместре [12].

Симптомы АПКБ обычно проявляются в начале I или II триместра и, как правило, повторяются при последующих беременностях из-за атопического фона. Многие женщины с АПКБ имеют повышенный уровень иммуноглобулина Е в сыворотке, положительный тест на аллергены, передающиеся по воздуху, и семейный анамнез атопических заболеваний.

Основными клиническими признаками АПКБ являются кожный зуд, экскориации и экзематозные поражения кожи. У 2/3 наблюдаются широко распространенные экзематозные изменения, поражающие типичные атопические участки, такие как лицо, шея и сгибательные поверхности конечностей, а у 1/3 – небольшие зудящие эритематозные папулы на туловище (рис. 1) и конечностях (рис. 2). Расчесывание вызывает ссадины и может привести к вторичным кожным инфекциям. Высыпания обычно проходят после родов.

Диагноз в основном основывается на клинических характеристиках. Патогномоничных данных, специфичных для АПКБ, нет, но лабораторные тесты могут выявить повышенный уровень иммуноглобулина Е в сыворотке на 20–70% [8].

АПКБ не связано с риском для плода, за исключением неопределенного риска развития АтД у ребенка.

Для лечения АПКБ так же, как и при терапии АтД, предпочтение отдается топической терапии. Вопреки тому факту, что АтД имеет тенденцию к ухудшению во время беременности, исследование реестра, в котором участвовала 10 441 беременная, выявило картину повышенного использования топических глюкокортикостероидов и лечения ультрафиолетовым светом при одновременном снижении использования топических ингибиторов кальциневрина и системных методов лечения по сравнению с использованием до беременности. Это наблюдение может отражать тенденцию женщин переносить больше обострений АтД во время беременности в сочетании с более осторожным и ограниченным подходом к лечению [10].

При наличии ограниченных высыпаний или легкой степени выраженности симптомов АПКБ можно остановиться на использовании только средств ухода с выраженным противозудным действием. В нашей практике мы рекомендуем всем нашим пациенткам уделить большее внимание средствам ухода с выраженным увлажняющим эффектом. Как показывает собственный опыт, у беременных часто наблюдается физиологический ксероз, не обязательно

сопровождается кожными высыпаниями. При специфических дерматозах беременных увлажненность кожных покровов снижается примерно в 3 раза [13].

На наш взгляд, наиболее оптимальным средством ухода для этой группы пациентов является липидовосстанавливающий крем XeraCalm A.D, который восстанавливает защитный барьер кожи и уменьшает интенсивность зуда, гиперемии, а также активирует естественный иммунитет кожи.

Эффективность средства обеспечивается его уникальным составом. Комплекс I-modulia®, первый биотехнологический активный ингредиент, полученный из микроорганизма *Aquaphilus dolomiae* – уникального эндемика термальной воды Avène, имеет выраженную регуляторную активность в отношении воспаленных кератиноцитов, особенно при PAR-2-зависимом воспалении, связанном с зудом, нарушением кожного барьера, врожденным и адаптивным иммунным ответом. Наличие метаболитов *A. dolomiae* в составе крема стимулирует защитные механизмы кожи, способствует снижению интенсивности зуда. Также экстракт активен в отношении *Staphylococcus aureus*: ограничивает распространение микроорганизмов на коже [14]. Все это может предупредить присоединение вторичной инфекции. Входящие в состав крема липиды Cer-omega, похожие на естественные липиды кожи, питают и восстанавливают гидролипидный барьер, нормализуя увлажненность кожных покровов. Термальная вода Avène в составе средства отвечает за снятие раздражения и смягчение кожи.

Во время беременности организм женщины претерпевает множество изменений, среди них и изменения кожи. Нередко возникают проблемы, требующие участия дерматолога. К одной из таких проблем относятся атопические поражения кожи и ксероз. Задача специалиста – подобрать рациональную терапию и средства ухода, способные облегчить состояние матери и не оказать негативного влияния на плод.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все ав-

торы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Литература/References

1. Kroumpouzou G, Cohen LM. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:1-19.
2. Pennoyer JW, Grin CM, Driscoll MS. Changes in size of melanocytic nevi during pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:378-82.
3. Cohen LM, Capeless EL, Krusinski PA. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy and its relationship to maternal fetal weight gain and twin pregnancy. *Arch Dermatol*. 1989;125:1534-6. DOI:10.1001/archderm.1989.01670230076012
4. Shornick JK, Bangert JL, Freeman RG. Herpes gestationis: clinical and histological features of 28 cases. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8:214-24.
5. Esteve E, Saudeau L, Pierre F, et al. Physiological cutaneous signs in normal pregnancy, a study of 60 pregnant women. *Ann Dermatol Venerol*. 1994;121:227-31.
6. Kroumpouzou G, Cohen LM. Pruritic folliculitis of pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:131-4.
7. Panicker VV, Riyaz N, Balachandran PK. A clinical study of cutaneous changes in pregnancy. *J Epidemiol Glob Health*. 2017;7(1):63-70. DOI:10.1016/j.jegh.2016.10.002
8. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, et al. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):395-404. DOI:10.1016/j.jaad.2005.12.012
9. Ambros-Rudolph CM. Dermatoses of pregnancy – clues to diagnosis, fetal risk and therapy. *Ann Dermatol*. 2011;23(3):265-75. DOI:10.5021/ad.2011.23.3.265
10. Hamann CR, Egeberg A, Wollenberg A, et al. Pregnancy complications, treatment characteristics and birth outcomes in women with atopic dermatitis in Denmark. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2019;33(3):577-87.
11. Wilder RL. Hormones, pregnancy, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;840:45-50.
12. Koutroulis I, Papoutsis J, Kroumpouzou G. Atopic dermatitis in pregnancy: current status and challenges. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(10):654-63.
13. Корсунская И.М., Дворянкова Е.В., Невозинская З.А. Специфика ухода за кожей при дерматозах во время беременности. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017;2(49):42-4 [Korsunskaja IM, Dvoriankova EV, Nevozinskaja ZA. Spetsifika ukhoda za kozhej pri dermatozakh vo vremia beremennosti. *Allergologija i immunologija v pediatrii*. 2017;2(49):42-4 (in Russian)].
14. Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissière C, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:421-34. DOI:10.2147/CCID.S113180

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Возможности коррекции диффузной алопеции, ассоциированной с перенесенной коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Н.В. Шперлинг^{1,2}, М.И. Шперлинг³, И.И. Гнатюк⁴

¹ЧУ ООВО «Медицинский университет «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия;

²ООО «Медицинский центр «Врачплюс», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

⁴СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер Невского района», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Диффузная алопеция (ДА) – это заболевание, характеризующееся распространенным диффузным выпадением волос, связанным с нарушением физиологической смены их фаз роста в результате воздействия на волосные фолликулы различных эндогенных и экзогенных факторов. Ведущую роль в развитии данного заболевания играет нарушение цикличности фаз волосного фолликула – анагена, телогена и катагена. Основой патогенетической терапии ДА является инициация и удлинение стадии анагена, в частности за счет ингибирования катагена. Учитывая высокую частоту встречаемости ДА после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19), актуальным является поиск эффективного средства коррекции данного заболевания, возникшего в результате перенесенного воздействия на организм вируса SARS-CoV-2. Применение лекарственных средств на основе натуральных природных компонентов способно оказать положительное влияние на течение данного заболевания после перенесенного COVID-19. В исследовании проведена оценка эффективности комбинации гомеопатического лекарственного препарата Селенцин и пептидного лосьона Селенцин Peptide Active в лечении ДА, связанной с перенесенной коронавирусной инфекцией, COVID-19. Всего 34 пациента с установленным диагнозом «диффузная телогеновая/анагеновая алопеция», отмечающие связь ДА с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, получали терапию таблетированной и наружной формой (в виде пептидного лосьона) препарата Селенцин на протяжении 2 мес. Показана высокая клиническая эффективность терапии в виде значительного уменьшения потери волос, а также восстановления их структуры и увеличения объема. Также по прошествии 2 и 4 мес от начала лечения отмечались нормализация дерматоскопической картины волосистой части головы и улучшение результатов специальных проб (PULL-тест). Таким образом, применение комбинированного препарата Селенцин при ДА, спровоцированной воздействием на организм вируса SARS-CoV-2, оказывает выраженный терапевтический эффект. Препарат может быть использован в качестве основного средства для лечения данного заболевания в случае перенесенного COVID-19.

Ключевые слова: диффузная алопеция, волосные фолликулы, коронавирусная инфекция, Селенцин

Для цитирования: Шперлинг Н.В., Шперлинг М.И., Гнатюк И.И. Возможности коррекции диффузной алопеции, ассоциированной с перенесенной коронавирусной инфекцией (COVID-19). Consilium Medicum. 2021;23(12):965–968. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201161

ORIGINAL ARTICLE

Possibilities for correcting diffuse alopecia associated with prior coronavirus infection (COVID-19)

Natalia V. Shperling^{1,2}, Maksim I. Shperling³, Irina I. Gnatiuk⁴

¹Medical University «Reaviz», Saint Petersburg, Russia;

²Medical Center «Vrachplus», Saint Petersburg, Russia;

³Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁴Dermatovenerologic Dispensary of Nevsky District, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Diffuse alopecia (DA) is a disease characterized by a diffuse hair loss associated with alterations in physiological hair cycle due to an exposure of hair follicles to various endogenous and exogenous factors. The disease is mainly caused by alterations in the cyclicity of hair follicle phases – anagen, telogen and catagen. Pathogenetic therapy for DA is based on the initiation and lengthening of the anagen phase, in particular, via inhibition of catagen. Given a high prevalence of DA following a new coronavirus infection (COVID-19), the search for an effective medicine for the SARS-CoV-2 virus-associated DA is extremely important. The use of drugs derived from natural products can have a beneficial effect on the disease following COVID-19. The study was aimed to assess the efficacy of the combination of Selencin (homeopathic drug) and Selencin Peptide Active (peptide lotion) for the treatment of DA associated with prior coronavirus infection (COVID-19). A total of 34 patients with a confirmed diagnosis of telogen/anagen DA, who noted the relationship between DA and a new coronavirus infection, were treated with both systemic (pills) and topical (peptide lotion) Selencin for 2 months. The study showed a high efficacy of the treatment, i.e., a significant reduction in hair loss, as well as restoration of their structure and increase in volume. Also, after 2 and 4 months of treatment, there was a normalization of dermatoscopic picture of the scalp and an improvement

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Шперлинг Наталья Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. клинической медицины, ЧУ ООВО «Медицинский университет «Реавиз»; врач-дерматовенеролог ООО «МЦ «Врачплюс». E-mail: shperling2@yandex.ru

Шперлинг Максим Игоревич – клин. ординатор первой каф. терапии усовершенствования врачей (ТУВ-1) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: mersisaid@yandex.ru

Гнатюк Ирина Ивановна – глав. врач СПб ГБУЗ «КВД Невского района». E-mail: irina.gk@mail.ru

✉ **Natalia V. Shperling** – D. Sci. (Med.), Medical University «Reaviz», Medical Center «Vrachplus». E-mail: shperling2@yandex.ru

Maksim I. Shperling – Clinical Resident, Kirov Military Medical Academy. E-mail: mersisaid@yandex.ru

Irina I. Gnatiuk – Chief doctor, Dermatovenerologic Dispensary of Nevsky District. E-mail: irina.gk@mail.ru

in the special tests (PULL test). Thus, the use of the combined drug Selenicin for SARS-CoV-2 virus-associated DA has a pronounced therapeutic effect. The drug can be used as the main treatment for this disease if it associated with COVID-19.

Keywords: diffuse alopecia, hair follicles, coronavirus infection, Selenicin

For citation: Shperling NV, Shperling MI, Gnatiuk II. Possibilities for correcting diffuse alopecia associated with prior coronavirus infection (COVID-19). *Consilium Medicum*. 2021;23(12):965–968. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201161

Введение

Диффузная алопеция (ДА) – это заболевание, характеризующееся распространенным диффузным выпадением волос, связанным с нарушением физиологической смены их фаз роста в результате воздействия на волосные фолликулы (ВФ) различных эндогенных и экзогенных факторов [1]. Данное заболевание является одной из частых причин обращения к дерматовенерологу. По распространенности ДА занимает 2-е место после андрогенной алопеции. Развитию данного заболевания часто сопутствуют стрессовые расстройства, инфекционные процессы и иные триггерные факторы: дефицит макроэлементов, эндокринные нарушения и др. [2–4].

Патофизиологической основой развития данного заболевания является нарушение цикла ВФ – анагена, телогена и катагена [5]. Так как ДА является следствием нарушений в работе всего организма, ее иногда называют симптоматической [6].

Наиболее частая форма ДА (80% случаев) – телогеновая. При ней большая часть ВФ преждевременно переходит в фазу телогена (покоя), что останавливает воспроизведение, рост и восстановление волос. При этом важно отметить воздействие провоцирующего фактора за несколько месяцев до возникновения признаков выпадения волос [7, 8]. В большинстве случаев при телогеновой алопеции полное восстановление волос происходит в течение 3–9 мес. Это обусловлено тем, что в отличие от андрогенной алопеции при ДА не происходит гибели ВФ [1].

Основной задачей при лечении ДА является инициация и удлинение стадии анагена, в частности за счет ингибирования катагена [9]. Однако большинство препаратов для лечения алопеции не оказывает значительного влияния на изменение стадий цикла ВФ. В то же время имеются сведения об успешном применении гомеопатических препаратов в качестве основного патогенетического средства для лечения алопеции [6, 9, 10].

В настоящее время в практике врачу-дерматологу все чаще приходится сталкиваться с выпадением волос вследствие перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [11]. Точная причина взаимосвязи между течением данной инфекции и развитием алопеции до сих пор не установлена. Единой тактики лечения ДА в случае перенесенной коронавирусной инфекции не определено, что позволяет нам использовать базовые принципы терапии в качестве оптимальной стратегии заболевания.

В лечении ДА, спровоцированной новой коронавирусной инфекцией, эффективным средством может оказаться использование комплексной системы коррекции выпадения волос Селенцин, состоящей из комбинации гомеопатического лекарственного средства и специализированного пептидного комплекса Селенцин Peptide Active. Таблетированная форма препарата представляет собой комбинацию средств натурального природного происхождения и оказывает влияние на метаболизм и фазы развития ВФ. Лосьон состоит из комбинации пептидного комплекса, диметиламиноэтанола и биоактивных компонентов экстрактов карликовой пальмы и листьев гинкго билоба. Применение комбинированной терапии различными формами препарата Селенцин может оказаться эффективной и успешной стратегией лечения ДА, связанной с перенесенным COVID-19.

Цель исследования – изучить терапевтическую эффективность метода восстановления роста волос при ДА с

использованием сочетания таблетированной и наружной форм препарата Селенцин у пациентов с перенесенным COVID-19.

Материалы и методы

Исследование проведено на 34 пациентах в 5 городах (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск, Ростов-на-Дону, Краснодар). Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст от 18 до 50 лет, диагноз диффузной телогеновой/анагеновой алопеции, перенесенная инфекция COVID-19 в течение 6 мес до начала выпадения волос. Критерии исключения пациентов – другие виды алопеций (андрогенетическая, гнездная, рубцовая, неутонченная), ассоциация заболевания с другими причинами, возраст до 18 лет и после 50 лет, наличие хронических соматических заболеваний в стадии обострения, психических и онкологических заболеваний, заболеваний щитовидной железы, железодефицитной анемии, для женщин – прием гормональной контрацепции и гормонозаместительной терапии.

Пациентам назначен комбинированный препарат Селенцин в виде пептидного лосьона (Селенцин Peptide Active) и в таблетированной форме. Лосьон назначали в дозе 5 мл (1 ампула) в сутки в 2 приема путем нанесения на прикорневую зону волосистой части головы. Таблетированную форму препарата пациенты получали по 1 таблетке 3 раза в день за 1 ч до еды либо через полчаса после приема пищи. Общий курс лечения препаратом Селенцин составил 2 мес.

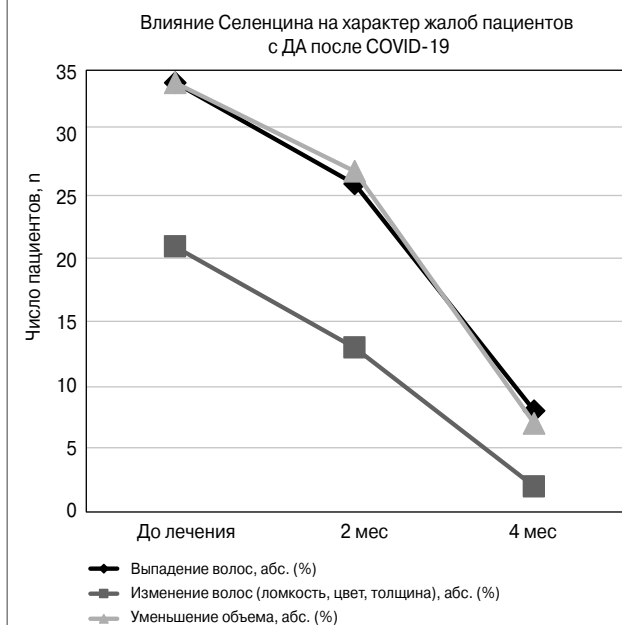
Эффективность препарата оценивали спустя 2 мес от начала лечения (сразу после окончания курса) и спустя 4 мес от начала лечения (через 2 мес после окончания курса). В ходе исследования оценивали динамику жалоб пациентов на изменение стержня волос (истончение, окраска, ломкость), изменение объема волос (уменьшение объема волос при собирании в хвост), наличие выпадения и поредения волос (по всей поверхности головы или в определенных зонах). Также оценку эффективности проводили путем сравнения результатов теста натяжения волос (PULL-тест), дерматоскопии волосистой части головы в области лобного, теменного и затылочного отделов (наличие пустых устьев ВФ, диаметр волос, однородность волос по диаметру), характера изменений ногтей и кожи.

Статистическая обработка проведена с использованием пакетов статистического анализа Microsoft Office Excel 2016, Statistica 12, SPSS Statistics. Численные значения анализируемых показателей при соответствии закону нормального распределения, установленному на основании расчета критерия Шапиро-Уилка, представляли в виде средней арифметической (M) и доверительного интервала, в противном случае – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Для множественного сравнения количественных зависимых переменных использовали ранговый дисперсионный анализ Фридмана, дихотомических – тест Q Кохрена для повторных испытаний с проведением последующих попарных сравнений с применением поправки Бонферрони. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 34 пациентов, участвовавших в исследовании, лишь 4 (11,8%) человека отмечали выпадение волос на отдельных участках головы, большинство (88,2%) пациентов предъявляли жалобы на выпадение волос по всей поверхности. Кроме того, почти 1/2 пациентов ранее использовали

Рис. 1. Характер жалоб у пациентов с ДА, перенесших COVID-19, до лечения, через 2 и 4 мес от начала приема препарата Селенцин ($p<0,001$).



специальные средства с целью устранения выпадения волос, однако значительного эффекта при этом не отмечали (табл. 1).

При исследовании влияния комбинированного препарата Селенцин обнаружены статистически значимые различия по ряду признаков диффузной телогеновой/анагеновой алопеции. Так, факт выпадения волос спустя 2 и 4 мес от начала приема препарата отмечался в 76,5 и 23,5% случаев соответственно, в то время как при поступлении все 34 пациента обращали внимание на потерю волос. Отмечено значимое снижение количества жалоб пациентов на изменение волос в виде повышенной ломкости, изменения цвета или толщины (рис. 1).

Пациенты отмечали хорошее влияние препарата и в отношении увеличения объема: при исходно 100% жалоб на снижение объема волос при завязывании в хвост к 4-му месяцу данную проблему отмечали лишь 20,6% пациентов. Отдельно следует отметить положительный эффект Селенцина на внешнее состояние кожи и ногтей (табл. 2).

Одним из важных критериев активности течения заболевания является PULL-тест. До начала лечения результат данного теста находился в пределах от 7 до 13 шт., что соответствует положительному результату, характерному для активного течения ДА. К исходу 2-го месяца терапии тест был преимущественно отрицательным, а еще через 2 мес в большинстве случаев вовсе не отмечалось выпавших волос.

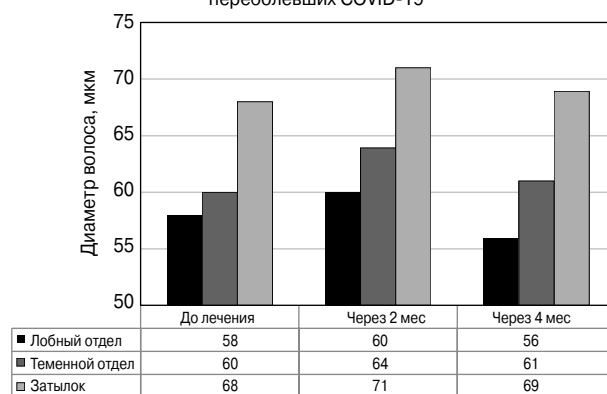
Эффективность препарата также доказана результатами дерматоскопии волосистой части головы. Так, к концу лечения (2-я точка) замечено статистически значимое сни-

Таблица 1. Характеристика исследуемой выборки пациентов

Параметр	Результат		
Возраст, лет ($\pm 95\%$ доверительный интервал)	36,3 $\pm$ 7,7		
		абс.	%
Зона выпадения волос	По всей голове	30	88,2
	На отдельных участках	4	11,8
Прием специальных средств против выпадения волос	Применяли	15	44,1
	Не применяли	19	55,9
Прием препаратов, способных привести к потере волос	Применяли	10	29,4
	Не применяли	24	70,6
Вредные привычки	Курение	7	20,6
	Нарушение питания	9	26,5
	Отрицали	21	61,8

Рис. 2. Влияние комбинированного препарата Селенцин на диаметр волос в лобной, теменной и затылочной области ($p<0,001$).

Изменение толщины волос после приема Селенцина у пациентов, переболевших COVID-19



жение количества устьев ВФ и увеличение однородности по диаметру волос независимо от зоны исследования (лобный отдел, теменной отдел, затылочный отдел). Также во всех зонах отмечено значительное увеличение диаметра волос. К исходу 4-го месяца от начала терапии положительная динамика сохранялась по всем перечисленным параметрам (табл. 3, рис. 2).

Заключение

В проведенном исследовании отражены результаты комплексной терапии ДА пептидным лосьоном (Селенцин Peptide Active) и таблетированной формой лекарственного препарата Селенцин у пациентов, перенесших COVID-19. Клинически данная стратегия проявляется значительным уменьшением потери волос, а также восстановлением их структуры и увеличением объема. Улучшение результатов

Таблица 2. Наличие признаков ДА в зависимости от сроков лечения препаратом Селенцин

Критерий	До начала лечения	2 мес от начала лечения	4 мес от начала лечения	Q-критерий Кокрена, Q (df=2)	Критерий Фридмана, Fr (df=2)
Выпадение волос, абс. (%)	34 (100,0)	26 (76,5)	8 (23,5)	72,7; $p<0,001$	–
Изменение волос (ломкость, цвет, толщина), абс. (%)	21 (61,8)	13 (38,2)	2 (5,8)	48,4; $p<0,001$	–
Уменьшение объема, абс. (%)	34 (100,0)	27 (79,4)	7 (20,6)	90,1; $p<0,001$	–
Изменение кожи и ногтей (сухость, ломкость и др.), абс. (%)	9 (26,5)	3 (8,8)	1 (2,9)	93,8; $p<0,001$	–
PULL-тест, шт. [Me (Q25;Q75)]	9 (7; 13)	4 (3; 5)	1 (0; 2)	–	138,4; $p<0,001$

Таблица 3. Данные дерматоскопии волосистой части головы у пациентов с ДА после перенесенного COVID-19 до лечения, через 2 и 4 мес от начала приема комбинированного препарата Селенцин

Показатель		До начала лечения	2 мес от начала лечения	4 мес от начала лечения	Q-критерий Кокрена, Q (df=2)	Критерий Фридмана, Fr (df=2)
Лобный отдел	Пустые устья ВФ, абс. (%)	14 (41,2)	7 (20,6)	0 (0,0)	35,6; $p<0,001$	–
	Неоднородность по диаметру, абс. (%)	10 (29,4)	6 (17,6)	6 (17,6)	8,9; $p=0,016$	–
	Диаметр волос, мкм [Me (Q25; Q75)]	58 (54; 60)	60 (57; 65)	68 (65; 70)	–	82,1; $p<0,001$
Теменной отдел	Пустые устья ВФ, абс. (%)	13 (38,2)	6 (17,6)	0 (0,0)	61,8; $p<0,001$	–
	Неоднородность по диаметру, абс. (%)	16 (47,1)	7 (20,6)	6 (17,6)	12,2; $p=0,004$	–
	Диаметр волос, мкм [Me (Q25; Q75)]	60 (55; 62)	64 (60; 70)	71 (64; 72)	–	78,7; $p<0,001$
Затылок	Пустые устья ВФ, абс. (%)	18 (52,9)	4 (11,8)	0 (0,0)	38,2; $p<0,001$	–
	Неоднородность по диаметру, абс. (%)	14 (41,2)	8 (23,5)	5 (14,7)	15,6; $p<0,001$	–
	Диаметр волос, мкм [Me (Q25; Q75)]	56 (54; 59)	61 (57; 63)	69 (64; 71)	–	34,1; $p<0,001$

специальных проб и нормализация дерматоскопической картины волосистой части головы свидетельствуют о высокой эффективности данной методики и перспективах использования данных препаратов в качестве основных для лечения телогенового/анагенового выпадения волос, в том числе если основной причиной возникновения данного заболевания является COVID-19.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Литература/References

- Бакиева А.Р., Исентаев А.А., Севастьянова Е.А. Патология алопеции. *Международный студенческий научный вестник*. 2019;3:13 [Bakieva AR, Isentaev AA, Sevastianova EA. Patofiziologija alopetsii. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*. 2019;3:13 (in Russian)].

- Trueb RM. Hair growth and disorders. Diffuse hair loss. In: Ed. U Blume-Peytavi, A Tosti, DA Whiting, R Trueb. Berlin: Springer, 2008.
- Malkud S. Telogen effluvium: a review. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(9):WE01-3.
- Тлиш М.М., Сычева Н.Л., Осмоловская П.С., Псавок Ф.А. Диффузная алопеция у женщины, возникшая после вакцинации: случай из практики. *Лечащий врач*. 2019;2:77-9 [Tlish MM, Sycheva NL, Osmolovskaia PS, Psavok FA. Diffuznaia alopetsia u zhenshchiny, vznikshaia posle vaktsinatsii: sluchai iz praktiki. *Lechashchii vrach*. 2019;2:77-9 (in Russian)].
- Habif TP. Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy. Elsevier Health Sciences, 2009.
- Снарская Е.С., Гришина В.Б. Диффузная алопеция и метод ее комплексной коррекции. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(4):49-55 [Snarskaia ES, Grishina VB. Diffuznaia alopetsia i metod ee kompleksnoi korrektsii. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2015;18(4):49-55 (in Russian)].
- Messenger AG, de Berker DAR, Sinclair RD. Chapter 66. Disorders of Hair. In: Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. Oxford, UK: Blackwell Science Publications, 2010; p. 66.1-16.
- Chu TW, Santos L, McElwee KJ. Biology of the hair follicle and mechanisms of nonscarring and scarring alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. 2015;34(2):50-6.
- Кубанов А.А., Галлямова Ю.А., Селезнева О.А. Оценка терапевтической эффективности препарата Селенцин в комплексной терапии алопеции. *Фарматека. Дерматология/Аллергология*. 2016;2:16:34-42 [Kubanov AA, Galliamova YuA, Selezneva OA. Otsenka terapevticheskoi effektivnosti preparata Selentsin v kompleksnoi terapii alopetsii. *Farmateka. Dermatologiya/Allergologiya*. 2016;2:16:34-42 (in Russian)].
- Аль-Хадж Х.Х. Оптимизация терапии диффузной алопеции с учетом нарушения микроциркуляции и обмена микроэлементов: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010 [Al'-Khadzh KhKh. Optimizatsiya terapii diffuznoi alopetsii s ucheto narusheniia mikrotsirkulatsii i obmena mikroelementov: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2010 (in Russian)].
- Fagan N, Meah N, York K, et al. Shedding light on therapeutics in alopecia and their relevance to COVID-19. *Clin Dermatol*. 2021;39(1):76-83. DOI:10.1016/j.clindermatol.2020.12.015

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Возможности комбинированных пептидных препаратов в коррекции infertility у мужчин (обзор литературы)

Я.В. Прокопьев^{✉1}, А.Р. Абдрахманов²

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

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Острые и хронические инфекции урогенитального тракта связаны с развитием мужской infertility. Помимо «традиционных» инфекций, передаваемых половым путем, отмечается значительный рост инфекционно-воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы, вызванных условно-патогенной инфекцией. Исследования показывают, что на оплодотворяющую способность сперматозоидов влияет прямое воздействие инфекций, передаваемых половым путем, а также дисфункция гематотестикулярного барьера, приводящая к возникновению аутоиммунного бесплодия. В ходе выполнения клинических исследований рядом авторов были получены данные о положительном действии препарата «Простатилен® АЦ» на эякулят.

Ключевые слова: infertility, вспомогательные репродуктивные технологии, инфекции, передаваемые половым путем, Простатилен АЦ

Для цитирования: Прокопьев Я.В., Абдрахманов А.Р. Возможности комбинированных пептидных препаратов в коррекции infertility у мужчин (обзор литературы). Consilium Medicum. 2021;23(12):970–976. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201295

REVIEW

Capabilities of combined peptide drugs in the correction of male infertility (literature review)

Iaroslav V. Prokopenko^{✉1}, Azat R. Abdrakhmanov²

¹Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Acute and chronic urogenital infections are associated with male infertility. Besides "traditional" sexually transmitted infections, there is a significant increase in inflammatory diseases of reproductive system caused by opportunistic pathogens. Studies show that sperm fertility is influenced by direct exposure to sexually transmitted infections, as well as dysfunction of the blood-testicular barrier, leading to autoimmune infertility. In a number of clinical trials, Prostatilen® AC was shown to have beneficial effects on the ejaculate.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies, sexually transmitted infections, Prostatilen AC

For citation: Prokopenko I.V., Abdrakhmanov A.R. Capabilities of combined peptide drugs in the correction of male infertility (literature review). Consilium Medicum. 2021;23(12):970–976. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201295

Введение

В настоящее время эпидемиологические исследования показали, что бесплодие поражает примерно 10% пар, при этом в 50% случаев обнаруживается мужской фактор, связанный с бесплодием [1, 2]. Учитывая тот факт, что эффективность применения вспомогательных репродуктивных технологий находится на уровне 30–35%, выявление влияния инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), на снижение мужской фертильности подчеркивает значимость данной проблемы [3].

Обследование мужчин при подготовке к применению вспомогательных репродуктивных технологий

Обследование мужчины в бесплодном браке проводится врачом-урологом. При подготовке к применению вспомо-

гательных репродуктивных технологий и установлению причин, приводящих к бесплодию у мужчин, выполняется комплекс обследований, утвержденный приказом Минздрава России от 30.08.2012 №107н. Рекомендуемая длительность обследования для установления причин бесплодия составляет 3–6 мес. Перечень обследования включает исследование эякулята, в случае выявления агглютинации сперматозоидов нужно проведение исследования на смешанную антиглобулиновую реакцию сперматозоидов (MAR-тест). В перечень необходимых обследований у мужчин входят исследования на наличие урогенитальных инфекций, определение антител к бледной трепонеме в крови, определение антител класса М, G к вирусу иммунодефицита человека, к антигену вирусного гепатита В и С, определение антигенов вируса простого герпеса в крови, микроскопическое исследование отделяемого половых органов на

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Прокопьев Ярослав Валерьевич – канд. мед. наук, и. о. зав. каф., доц. каф. урологии и нефрологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: yar80@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4345-127X; SPIN-код: 9688-1835

Абдрахманов Азат Расимович – канд. мед. наук, ассистент каф. дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: dr.abdrakhmanov.azat@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4181-5818; SPIN-код: 878383

[✉]Iaroslav V. Prokopenko – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: yar80@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4345-127X; SPIN code: 9688-1835

Azat R. Abdrakhmanov – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: dr.abdrakhmanov.azat@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4181-5818; SPIN code: 878383

аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, на грибы рода кандиды, паразитологическое исследование на атрофозоиты трихомонад, микробиологическое исследование на хламидии, микоплазму и уреаплазму, молекулярно-биологическое исследование на вирус простого герпеса 1 и 2-го типов, цитомегаловирус.

Влияние ИППП на мужскую фертильность

Анализ разных потенциальных факторов риска снижения мужской фертильности, включая аномалии генетического характера, иммунологические факторы, нарушения эндокринной системы, новообразования, сопутствующие системные заболевания и врожденные или приобретенные поражения мочеполовой системы, был проведен в ходе многих исследований [4]. Острые и хронические инфекции урогенитального тракта (УГТ) относятся к возможным обратимым факторам, связанным с нарушениями параметров эякулята и мужской инфертильностью. Данные нарушения составляют 15–20% всех случаев [5–7].

До настоящего времени ежегодное увеличение заболеваемости ИППП и связанных с ними воспалительных заболеваний органов УГТ является одним из неразрешенных вопросов глобальной современной медицины. Большое количество исследований относят ИППП к одной из главных причин развития патологий репродуктивной системы мужчин, приводящих к инфертильности [8–10].

Также необходимо принять во внимание, что вместе с «традиционными» ИППП, такими как *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, отмечается значительный рост инфекционно-воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы, вызванных условно-патогенной инфекцией [11, 12]. Некоторые из ИППП (например, *Herpes simplex virus*, *Papillomavirus*, *Mycoplasma genitalium* и *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *U. parvum*) в настоящее время протекают тяжелее и более распространены по сравнению с «традиционными» ИППП с формированием многоочаговых поражений и полимикробной ассоциации этиологических факторов. Это, безусловно, ведет к росту экономических затрат на терапию, ухудшает прогноз в отношении здоровья репродуктивной системы и повышает вероятность распространения резистентных штаммов. Данные инфекции принято считать вторым поколением ИППП, которые сложно диагностировать и идентифицировать, а ассоциированные с ними заболевания сложнее поддаются лечению и приводят к тяжелым осложнениям у мужчин: воспаление яичек и их придатков, хронический простатит (ХП), половые дисфункции и нарушения качества спермы, инфертильность [13–16].

Наиболее частое выявление ИППП, в особенности условно-патогенных ИППП, у лиц социально и физически активного возраста, бессимптомное течение (без острой клинической симптоматики), но имеющее способность приводить к структурно-воспалительным изменениям в тканях органов УГТ (приводящих в итоге к бесплодию) актуализирует вопрос своевременной диагностики и рациональной терапии [17–19].

Наличие в мужском репродуктивном тракте микроорганизмов, в частности условно-патогенной флоры, которая может влиять на фертильность эякулята, активно подвергается обсуждению. Роль микроорганизмов, ответственных за колонизацию мужского УГТ, а не его инфицирование, при ухудшении параметров спермы вызывает большое количество противоречий. Некоторые исследователи считают, что прямое взаимодействие ИППП влияет на морфологию и, соответственно, на оплодотворяющую способность сперматозоидов. Другие авторы продемонстрировали, что вследствие инфекций мужской репродуктивной системы возникает дисфункция гематотестикулярного барьера, приводящая к апоптозу клеток сперматогенного эпителия и возникновению аутоиммунного бесплодия [1, 20–24].

В результате клеточные реакции против инфекционных агентов и активация клеток иммунной системы, присутствующих в эякуляте, способны привести к нарушению функции сперматозоидов, фиброзным изменениям семенного тракта и его обструкции, а также к ухудшению процесса сперматогенеза [25].

У 30% состоящих в бесплодном браке мужчин хотя бы однажды был эпизод заражения ИППП, сопровождающийся в большинстве случаев снижением показателей эякулята [26]. При этом опубликованы работы, подтверждающие негативное влияние возбудителей этих заболеваний на мужскую фертильность, которое может реализоваться через разные патологические механизмы, нарушающие нормальную работу транспортной системы спермы, сперматогенез и жизнеспособность сперматозоидов [27].

Несмотря на то что исследовательские группы опубликовали данные о более высокой распространенности ИППП среди бесплодных мужчин по сравнению с мужчинами с нормальной фертильностью, роль ИППП в проблеме бесплодия до сих пор остается противоречивой. В то время как некоторые исследователи продемонстрировали, что трихомонады, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы снижают способность мужчин становиться отцами или влияют на рождение здорового ребенка, другие специалисты подвергают сомнениям эти сведения [26–29].

Таким образом, роль разных видов условно-патогенных урогенитальных инфекций (таких, как микoureapлазменная инфекция) в возникновении патологических процессов и формировании бесплодия остается неоднозначной [30, 31].

Так, отечественные и иностранные авторы признают *M. genitalium* в качестве абсолютного патогена, способного индуцировать воспалительные заболевания органов репродуктивной системы [32].

Верифицируя *M. hominis* и *Ureaplasma* spp. в УГТ практически здоровых пациентов, большинство авторов считают их условно-патогенными инфекциями [33]. Проведены многочисленные исследования для изучения связи между урогенитальными микоплазмами и инфертильностью. В некоторых отчетах было выявлено присутствие *M. hominis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum* у бесплодных женщин. Однако исследователи не зафиксировали какой-либо существенной разницы в оплодотворяющей способности сперматозоидов с положительной культурой микoureapлазменной инфекции или влияния этих инфекций на частоту беременности или ее исход [34, 35].

Несмотря на это, работы других исследователей свидетельствуют о значительном росте уровня заболеваний органов урогенитальной системы, ассоциированных с *M. hominis* и *Ureaplasma* spp. *M. hominis* и *Ureaplasma* spp. абсолютно так же, как и *M. genitalium*, могут стать причиной развития негонококковых уретритов, простатитов, эпидидимитов и т.д. Исследования L. Boeri и соавт. это подтверждают: наиболее часто встречающейся ИППП у бесплодных мужчин явился *U. urealyticum*, определенный у 37,4% пациентов [36].

В другом исследовании также утверждается, что колонизация *Ureaplasma* spp. УГТ ассоциирована с развитием мужского бесплодия. У 15–30% здоровых взрослых мужчин присутствует *Ureaplasma* spp. в нижних мочевыводящих путях [37]. Кроме того, многие исследователи доказали, что *Ureaplasma* spp. может изменять разные параметры эякулята, например концентрацию, активность, подвижность и/или морфологию, влияя таким образом на уровень фертильности [38, 39].

Результаты работ отечественных исследователей показали, что *M. hominis* и *Ureaplasma* spp. обнаруживаются у клинически здоровых людей и варьируют в 10–50% случаев, увеличиваясь до 80%, а *M. genitalium* – от 7 до 41,7% при воспалительных заболеваниях репродуктивной системы [40, 41].

Многие исследования признают сказанное и считают уреоплазмы возбудителями воспалительных заболеваний органов мужской мочеполовой системы в связи с появлением М-антител к *U. urealyticum*. Более того, доказана роль уреоплазм в снижении фертильности у мужчин путем адгезии уреоплазм к уретральным эпителиальным клеткам, сперматозоидам, а также изменениях морфологии сперматозоидов – теряется подвижность у значительной их части. Проведение антибактериальной терапии приводит к нормализации морфологии и подвижности спермиев, а в некоторых случаях – к восстановлению фертильности [42, 43].

Также необходимо обратить внимание на инфицированность *C. trachomatis* у бесплодных пар. *C. trachomatis* – один из наиболее распространенных бактериальных патогенов, передающихся половым путем, среди сексуально активных молодых людей [44]. Многие исследования показали, что *C. trachomatis* у мужчин вызывает уретрит, простатит, эпидидимит и эпидидимоорхит и, соответственно, выступает в качестве одной из возможных причин бесплодия [45–48]. Однако вопрос о том, ухудшают ли хламидийные инфекции качество спермы и мужскую фертильность, является спорным [46].

В то время как некоторые авторы показали, что инфекция *C. trachomatis* ассоциирована с нарушением качества эякулята [49], другие отрицают данное явление [50].

Многие исследования сообщали, что инфекция *C. trachomatis* связана со снижением концентрации и подвижности сперматозоидов, а также с изменением pH и уменьшением объема эякулята [51–53].

Некоторые исследования *in vitro* показали, что патогенные свойства *C. trachomatis* проявляются при взаимодействии возбудителя со сперматозоидами, влияя на их функцию и индуцируя апоптоз [54, 55]. Апоптоз сперматозоидов может быть запущен инкубацией *in vitro* сперматозоидов человека с липополисахаридом (*lipopolysaccharide* – LPS) *C. trachomatis*, который обладает в 550 раз большей спермидной активностью по сравнению с LPS *Escherichia coli* [56]. Более того, серовар Е *C. trachomatis* способен прикрепляться к сперматозоидам и приводить к преждевременной конденсации [57]. Несмотря на исследования, проведенные *in vitro*, прямая связь между *C. trachomatis* и повреждением сперматозоидов не подтверждена исследованиями *in vivo*. G. Gallegos и соавт. (2008 г.) сообщили, что пациенты с хламидийной и микоплазменной инфекциями репродуктивной системы подвержены повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов по сравнению с контролем с нормальной фертильностью [58].

Важно также отметить, что разные виды ИППП в большинстве случаев входят в структуру микст-инфекций. Так, например, микоуреоплазменная инфекция как моноинфекция определяется в 30% случаев, а в ассоциации с другими патогенными микроорганизмами – до 88% [59]. Согласно исследованиям О.И. Летяевой и соавт., комбинация с *C. trachomatis* выявляется до 30% случаев, с вирусом папилломы человека – до 40%, с *Candida albicans* – в 28%, с *Gardnerella vaginalis* – в 14% [60].

R. Rodriguez и соавт. установили, что у 47,3% лиц с бесплодием выявлены возбудители инфекций УГТ (12,9% – *C. trachomatis*, 0,3% – *N. gonorrhoeae*, 23,5% – *Ureaplasma* spp., 4,8% – *Mycoplasma* spp.). Также определено, что именно *C. trachomatis* и *U. urealyticum* были непосредственно связаны с бесплодием [61].

В исследовании, проведенном А. Gerovassili и соавт., частота микст-инфекции *C. trachomatis* – *U. urealyticum* – *M. hominis* (С-У-М) среди неолгозооспермических и олигозооспермических мужчин была одинаковой. Не обнаружена корреляция носительства С-У-М как с олигозооспермией, так и с астенозооспермией. Тестируемые пары спермы отрицательно коррелировали с возрастом начала полового акта и положительно – с числом половых

партнеров. Ранний возраст начала полового акта или большое число сексуальных партнеров статистически значимо не коррелировали с приобретением С-У-М. В целом TSN и подвижность (прогрессирующая или полная) не были подвержены влиянию присутствия С-У-М в выборке популяции, у которой проводилась оценка эякулята [62].

Проблема резистентности ИППП к антибактериальной терапии

В настоящее время также одной из наиболее актуальных проблем, объясняющих рост и широкое распространение ИППП, является резистентность урогенитальных инфекций и их ассоциаций к антибактериальным препаратам. Это обуславливает необходимость разработки новых подходов в терапии ИППП.

Существует три механизма, обуславливающих приобретенную антибиотикорезистентность. Первый определяет резистентность микроорганизмов к определенным группам антибактериальных препаратов и связан с их морфологическими особенностями. Второй механизм ассоциирован с наличием в геноме инфекционного агента генетических детерминант, которые кодируют белки, способные ферментативно расщеплять антибиотики, модифицировать мембрану клетки, препятствуя пенетрации препарата внутрь бактериальной клетки. Точечные мутации в генах, кодирующие мишени антибактериальных препаратов, обуславливают третий механизм антибиотикорезистентности [63].

В результате проведения разных исследований выявлено сходство в организации геномов ципрофлоксацин-резистентных штаммов *M. hominis* (M45, M57, MH1866) и референсного штамма *M. hominis* ATCC 23114 (GenBank FP236530.1). В геноме изученных клинических изолятов микоплазм обнаружено большое количество нуклеотидных замен, которые не затрагивают первичную структуру белка. Данный факт свидетельствует об их внутривидовом генетическом и эволюционном разнообразии. Отсутствие у изученных штаммов детерминант резистентности к конъюгативным механизмом передачи объясняет доминирование классического молекулярного механизма устойчивости микоплазм к фторхинолонам (ципрофлоксацину), а именно мутаций в области QRDR генов *gyrA* и *parC*. Вероятно, обнаруженные гены, кодирующие белки системы MATE (Multidrug and toxic compound extrusion family), в определенных условиях могут обуславливать процессы выведения антибактериальных препаратов из клеток *M. hominis*. Проведение подобных исследований необходимо как для понимания эволюции *M. hominis*, так и для оценки структуры генома популяции урогенитальных микоплазм в целом [64–66].

Другие исследователи в ходе проведения комплексного клинико-лабораторного обследования пациенток с объективными и субъективными симптомами воспаления с использованием инновационной микробиологической технологии масс-спектрометрии установили, что выделенные штаммы *U. urealyticum* и *M. hominis* в 100% случаев были чувствительны к доксициклину, джозамицину, офлоксацину (61,2–100% соответственно), ципрофлоксацину (28,6–100%). Однако отмечена 100% резистентность *M. hominis* к азитромицину, рокситромицину, к которым большинство штаммов *U. urealyticum* были чувствительны [10].

Одна из основных ролей в формировании антибиотикорезистентности ИППП принадлежит процессам эффлюкса, отвечающим за активное выведение антибактериальных препаратов из клетки. Выделяют пять эффлюксных систем – ABC (ATP-binding cassette superfamily), SMR (small multidrug resistance family), MATE, RND (resistance-nodulation-cell division superfamily) и MFS (major facilitator superfamily), которые участвуют в адаптации ИППП к антибактериальным препаратам [67, 68].

В исследовании, проведенном Е.А. Колесниковой и соавт., устойчивыми к действию одного и более антибактериаль-

ных препаратов оказались 83,2% выявленных уреоплазм, чувствительными ко всем препаратам – 16,8% штаммов *U. urealyticum/parvum*. В ходе работы показано, что клинические изоляты *M. hominis*, обнаруженные у мужчин с воспалительными заболеваниями УГТ, выявлялись реже, чем уреоплазмы, и преимущественно были чувствительными к антибиотикам. При определении их резистентности устойчивые штаммы составили 10%. Высокий уровень устойчивости уреоплазм к препаратам фторхинолонового ряда на протяжении всего периода наблюдения обусловлен биологическими особенностями строения мембраны бактериальной клетки, способствующими активному эффлюксу антибиотика. Повсеместное использование ципрофлоксацина и офлоксацина в терапии воспалительных заболеваний органов УГТ приводит к накоплению большого количества резистентных штаммов *U. urealyticum/parvum* [16].

Таким образом, количество заболеваний, ассоциированных с ИППП, в том числе и условно-патогенной инфекцией, продолжает демонстрировать уверенный рост, оказывая влияние на разные показатели общества. Патогенность *M. genitalium* доказана и не вызывает сомнений. Данные большинства проведенных исследований подтверждают способность *M. hominis* и *Ureaplasma* spp. инициировать воспалительные заболевания органов репродуктивной системы и приводить к бесплодию. Принимая во внимание антибиотикорезистентность микоплазменной и уреоплазменной инфекции, на данный момент предпочтительным является применение антибиотиков группы макролидов.

Взаимосвязь патогенных микроорганизмов с развитием инфертильности у мужчин

Существующие представления о влиянии ИППП на мужскую фертильность имеют достаточно неопределенную концепцию. Основными проблемами, приводящими к субфертильности или инфертильности у мужчин, считают ХП, повышенный уровень антиспермальных антител, оксидативный стресс (ОС).

Бессимптомная бактериоспермия выявляется у 20% мужчин, обращающихся за медицинской помощью при первичном бесплодии. Наиболее распространенными, изолированными возбудителями являются *U. urealyticum*, *Enterobacteriaceae* spp., *Human papillomavirus*, *M. hominis* и *C. trachomatis*. Клинически важно, что выявляемая в эякуляте культура была связана с нарушением концентрации и снижением прогрессивно подвижных форм сперматозоидов. В частности, это выражено у мужчин с положительными анализами на уреоплазмы, микоплазмы и вирус папилломы человека. В целом эти наблюдения указывают на важность точного определения влияния инфекций в сперме для повседневной клинической практики [36, 69–71].

Следует отметить, что влияние *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* заключается в молекулярной мимикрии между антигенами сперматозоидов и антигенами данных микроорганизмов [72].

Негативное влияние на сперматозоиды происходит в результате воздействия антиспермальных антител на мембрану сперматозоидов с последующим нарушением ее целостности и повреждением рецепторов, участвующих в связывании сперматозоидов с zona pellucida [73–76].

Взаимосвязь ХП и снижения фертильности является спорным вопросом. Негативное влияние ХП и инфекций УГТ на качество и параметры эякулята не исключается [77].

Хроническое воспаление ведет к усилению перекисного окисления липидов, снижению антиоксидантной функции (возрастает уровень диеновых конъюгатов, малондальдегида, снижается активность каталазы и супероксиддисмутазы), формированию в результате ОС, что вызывает снижение

фертильности [78, 79]. По данным Кокрановского обзора, от 30 до 80% мужчин субфертильны в результате повреждающего действия ОС на сперматозоиды* [58, 80].

Необходимо отметить, что имеющиеся обзоры и анализ публикаций по лечению ХП все больше внимания уделяют комплексной терапии ХП с учетом разных аспектов состояния пациента. Варианты лечения ХП включают широкий спектр лекарственных средств и нелекарственных воздействий: антибиотики, α-адреноблокаторы, М-холинолитики, анальгетики, миорелаксанты, антидепрессанты, фитопрепараты, психологическое консультирование, акупунктура и физиотерапия тазового дна. Требуются дальнейшие исследования, чтобы лучше выяснить возможности терапии разных форм ХП [81].

Влияние препарата Простатилена® АЦ на фертильность у мужчин

Снижение фертильности у мужчин является мультифакторной проблемой и требует использования препаратов разных групп для восстановления фертильности. В ходе выполнения клинических исследований рядом авторов были получены данные о положительном действии препарата Простатилена® АЦ. В клиническом исследовании о влиянии препарата Простатилена® АЦ на количество антиспермальных антител отмечено снижение, а в ряде случаев и элиминация антиспермальных антител в эякуляте [82].

В другом проведенном исследовании отмечались морфологические эффекты препарата Простатилена® АЦ – структурно-функциональные изменения сперматозоидов, которые регистрировались в виде уменьшения и/или исчезновения цитоплазматической капли на головке и шейке сперматозоидов, снижение количества сперматозоидов с прореагировавшей акросомой [83].

В ходе сравнения препаратов Простатилена® АЦ и комплекса Аргинин-цинк при приеме препарата Простатилена® АЦ отмечались увеличение прогрессивной подвижности сперматозоидов, положительное влияние на морфологию сперматозоидов. Снижение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов с хроническим абактериальным простатитом (ХАП) происходит более интенсивно при лечении препаратом Простатилена® АЦ, чем при лечении комплексом Аргинин-цинк у пациентов группы сравнения. У пациентов с ХАП Простатилена® АЦ более выражено снижал содержание активных форм кислорода (АФК) в эякуляте, чем комплекс Аргинин-цинк. Продукция АФК в подгруппе пациентов с ХАП, получавших Простатилена® АЦ, статистически значимо ($p=0,017$) уменьшилась с $23,07 \pm 6,14 \times 10^6$ до $8,36 \pm 1,44 \times 10^6$ RLU/c. В подгруппе пациентов, которые принимали Аргинин-цинк, продукция АФК также снизилась, но изменения были менее значительными, хотя и так же статистически значимыми ($p=0,006$) [84].

Показанная в исследовании превосходящая эффективность Простатилена АЦ над капсулами, вероятно, обусловлена не только наличием дополнительного активного вещества (простаты экстракта), но и путем введения. При ректальном применении активные компоненты вещества всасываются в кровяное русло органов малого таза, минуя печень (не метаболизируясь) и непосредственно воздействуя на мужскую репродуктивную систему.

Заключение

Неуклонный рост резистентности микроорганизмов к разным группам антибактериальных препаратов обуславливает необходимость исследования и внедрения в будущем новых схем назначения антибактериальных препаратов в составе комплексной терапии ИППП, хронической болезни почек. Комплексная терапия должна будет

*Ряд авторов указывают, что терапия хронической болезни почек и некоторых урогенитальных инфекций, при которых происходит повышение уровня АФК, приводит к нормализации показателей спермограммы, снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов и ОС.

учитывать потенциально негативное влияние ОС и антиспермальных антител на фертильность.

Проведенный обзор клинических исследований препарата Простатилен® АЦ свидетельствует о положительных тенденциях к снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов при лечении больных ХАП, улучшению структурно-функциональных изменений сперматозоидов, снижению продукции АФК, увеличению количества прогрессивно подвижных сперматозоидов, а также способности к снижению антиспермальных антител в эякуляте. Данные терапевтические свойства препарата позволяют использовать его в комплексной терапии заболеваний, приводящих к infertility. Это хорошая отправная точка для проведения дальнейших исследований на более широкой группе пациентов с диагнозом «бесплодие» в браке.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

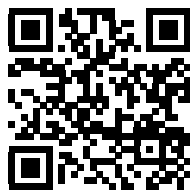
- Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology guidelines on male infertility: the 2012 update. *Eur Urol*. 2012;62(2):324-32. DOI:10.1016/j.eururo.2012.04.048
- Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю. Женское бесплодие и неспецифические инфекции нижнего отдела половых путей. *Лечащий врач*. 2015;12:12-4 [Rudakova EB, Zamakhovskaya LYU. Women's infertility and non-specific infections of lower region of genital tracts. *Lechashchii vrach*. 2015;12:12-4 (in Russian)].
- Абдрахманов А.Р., Абдрахманов Р.М. Влияние условно-патогенной микрофлоры на репродуктивное здоровье. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;2:8 [Abdrakhmanov AR, Abdrakhmanov RM. The impact of conditionally pathogenic microflora on reproductive health. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;2:8 (in Russian)].
- Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, et al. EAU guidelines on male infertility. European Association of Urology, 2019. Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Male-Infertility-2019.pdf>. Accessed: 02.05.2019.
- Moretti E, Figura N, Campagna MS, et al. Infectious burden and semen parameters. *Urology*. 2017;100:90-6. DOI:10.1016/j.urol.2016.10.032
- Zhang L, Zhang KP, Liang CZ. Ureaplasma urealyticum in male genital tract: a hidden risk factor for male infertility. *Andrologia*. 2016;48(10):1077-9. DOI:10.1111/and.12577
- Ahmadi MH, Mirsalehian A, Sadighi Gilani MA, et al. Asymptomatic infection with *Mycoplasma hominis* negatively affects semen parameters and leads to male infertility as confirmed by improved semen parameters after antibiotic treatment. *Urology*. 2017;100:97-102. DOI:10.1016/j.urol.2016.11.018
- Эшбаев А.А., Мирзакулов Д.С., Жолдошев С.Т. Ассоциированные инфекции в патологии мочеполювых органов и роль урогенитальных инфекций в развитии infertility у мужчин Ошской области Кыргызской Республики. *Здравоохранение Кыргызстана*. 2017;2:67-70 [Eshbaev AA, Mirzakulov DS, Zholdoshev ST. Assotsirovannye infektsii v patologii mochepolovoykh organov i rol' urogenital'nykh infektsii v razvitiy infertill'nosti u muzhchin Oshskoi oblasti Kyrgyzskoi Respubliki. *Zdravookhraneniye Kyrgyzstana*. 2017;2:67-70 (in Russian)].
- Cao W, Liu L, Tong MH. Infectious distribution and resistance of *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma*, and *Chlamydia trachomatis* in the chronic prostatitis. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2003;28(2):177-9.
- Евстигнеева Н.П., Аминев П.Г., Герасимова Н.А., и др. Возможности инновационного масс-спектрометрического метода в определении этиологически значимой микробиоты урогенитального тракта пациенток репродуктивного возраста. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;6:682-6 [Evstigneeva NP, Amineva PG, Gerasimova NA, et al. Innovative mass spectrometric method in determining etiologically significant microbiota of the urogenital tract of patients of reproductive age. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;6:682-6 (in Russian)].
- Заручейнова О.В. Методы лабораторной диагностики урогенитальных инфекций, ассоциированных с *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp. *Инфекция и иммунитет*. 2014;4(4):331-8 [Zarucheynova OV. The methods of laboratory diagnostics of urogenital infections associated with *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* spp. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2014;4(4):331-8 (in Russian)]. DOI:10.15789/2220-7619-2014-4-331-338
- Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012 [Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh infektsiyami, peredavaemyymi polovym putem, i urogenital'nymi infektsiyami. Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Moscow: Delovoi Ekspress, 2012 (in Russian)].
- Винник Ю.Ю. Современное представление о роли инфекции, передаваемой половым путем, в развитии урогенитальной патологии у мужчин. *ПМЖ*. 2019;2:32-8 [Vinnik YuYu. A modern understanding of the role of sexually transmitted infections, in the development of urogenital pathology in men. *RMJ*. 2019;2:32-8 (in Russian)].
- Актуальность инфекций, передающихся половым путем. Интервью с проф. А.Д. Юцковским. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2014;24:1746 [Aktual'nost' infektsii, peredaiushchikhsia polovym putem. Interv'iu s prof. AD lutskovskim. *RMJ. Medical Review*. 2014;24:1746 (in Russian)].
- Фофанова И.Ю., Прилепская В.Н. Современные представления об урогенитальной микоплазменной инфекции. *Гинекология*. 2014;16(2):4-8 [Fofanova IYu, Prilepskaya VN. Modern views on urogenital mycoplasma infection. *Gynecology*. 2014;16(2):4-8 (in Russian)].
- Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф., Ефимов Е.И. Оценка распространенности антибиотикорезистентных штаммов генитальных микоплазм, выделенных у мужчин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(2):4-7 [Kolesnikova EA, Brusnigina NF, Efimov EI. Evaluation of the prevalence of antibiotic-resistant strains of genital mycoplasmas, isolated in men with inflammatory urogenital diseases. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(2):4-7 (in Russian)].
- Яковлев А.В., Неймарк А.И., Таранина Т.С., и др. Клиника и патоморфология полипов уретры у женщин при уреоплазменной инфекции. *Уральский медицинский журнал*. 2012;1(93):90-3 [Yakovlev AV, Neimark AI, Taranina TS, et al. Clinical and pathomorphology of urethral polyps in women with ureaplasma infection. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2012;1(93):90-3 (in Russian)].
- Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н., Рахматулина М.Р., Михайлова О.О. Новые медицинские технологии ведения пациентов с урогенитальной микоплазменной инфекцией. *Врач*. 2011;6:7-12 [Evstigneeva NP, Kuznetsova YuN, Rakhmatulina MR, Mikhailova OO. New medical technologies for the management of patients with urogenital mycoplasma infection. *Vrach*. 2011;6:7-12 (in Russian)].
- Герасимова Н.А., Евстигнеева Н.П., Зильберберг Н.В., Гушин А.Е. К вопросу о дискордантных результатах выявления *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp. молекулярно-биологическим и культуральными методами у пациентов с урогенитальными заболеваниями. *Фундаментальные исследования*. 2014;10:3:487-92 [Gerasimova NA, Evstigneeva NP, Zilberberg NV, Gushin AE. To the question of discordant results detection of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* spp. molecular-biological and cultural methods of patients with urogenital diseases. *Fundamental Research*. 2014;10:3:487-92 (in Russian)].
- Fraczek M, Kurpisz M. Mechanisms of the harmful effects of bacterial semen infection on ejaculated human spermatozoa: potential inflammatory markers in semen. *Folia Histochem Cytobiol*. 2015;53(3):201-17. DOI:10.5603/fhc.a2015.0019
- Isaiah IN, Nche BT, Nwagu IG, Nnanna II. Current studies on bacteriospermia the leading cause of male infertility: a protégé and potential threat towards means extinction. *N Am J Med Sci*. 2011;3(12):562-4. DOI:10.4297/najms.2011.3559
- Lu Y, Bhushan S, Tchatalbachev S, et al. Necrosis is the dominant cell death pathway in uropathogenic *Escherichia coli* elicited epididymo-orchitis and is responsible for damage of rat testis. *PLoS One*. 2013;8(1):e52919. DOI:10.1371/journal.pone.0052919
- Havrylyuk A, Chopyak V, Boyko Y, et al. Cytokines in the blood and semen of infertile patients. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(3):337-44. DOI:10.5114/ceji.2015.54596
- Schulz M, Sánchez R, Soto L, et al. Effect of *Escherichia coli* and its soluble factors on mitochondrial membrane potential, phosphatidylserine translocation, viability, and motility of human spermatozoa. *Fertil Steril*. 2010;94(2):619-23. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.01.140
- Bachir BG, Jarvi K. Infectious, inflammatory, and immunologic conditions resulting in male infertility. *Urol Clin North Am*. 2014;41(1):67-81. DOI:10.1016/j.juc.2013.08.008
- Носова Г.Г., Федорова Ю.В., Морев В.В., Корнеев И.А. Изучение факторов риска развития бесплодия у мужчин, обратившихся в центр вспомогательных репродуктивных технологий. *Урологические ведомости*. 2013;3(3):18-21 [Nosova GG, Fedortsova YuV, Morev VV, Korneyev IA. Male infertility risk factors in men seeking care in art center. *Urologicheskie vedomosti*. 2013;3(3):18-21 (in Russian)].
- Fode M, Fusco F, Lipschultz L, Weidner W. Sexually Transmitted Disease and Male Infertility: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2016;2(4):383-93. DOI:10.1016/j.euf.2016.08.002

28. Божедомов В.А., Виноградов И.В., Липатова Н.А., и др. Бездетный брак: роль мужского фактора (клинические и организационно-методические аспекты). *Акушерство и гинекология*. 2014;1:70-7 [Bozhedomov VA, Vinogradov IV, Lipatova NA, et al. Childless marriage: role of male factor (clinical and organizational-and-methodical aspects). *Obstetrics and Gynecology*. 2014;1:70-7 (in Russian)].
29. Радченко О.Р. Факторы риска мужского бесплодия и методы профилактики. *Практическая медицина*. 2012;57(2):218-20 [Radchenko OR. Risk factors for male infertility and methods of prevention. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;57(2):218-20 (in Russian)].
30. Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, et al. Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;140(1):3-11. DOI:10.1016/j.ejogrb.2008.03.009
31. Gdoura R, Kchaou W, Ammar-Keskes L, et al. Assessment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis, and Mycoplasma genitalium in semen and first void urine specimens of asymptomatic male partners of infertile couples. *J Androl*. 2008;29(2):198-206. DOI:10.2164/jandrol.107.003566
32. Judlin P. Current concepts in managing pelvic inflammatory disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(1):83-7. DOI:10.1097/QCO.0b013e328334de21
33. Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, et al. Congenital and opportunistic infections: Ureaplasma species and Mycoplasma hominis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(4):190-9. DOI:10.1016/j.jsiny.2008.11.009
34. Rosemond A, Lanotte P, Watt S, et al. Systematic screening tests for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in urogenital specimens of infertile couples. *Pathol Biol (Paris)*. 2006;54(3):125-9. DOI:10.1016/j.patbio.2005.09.004
35. Song T, Liu Z, Zhang Y, et al. Detection of Ureaplasma spp. serovars in genital tract of infertile males. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(5):e22865. DOI:10.1002/jcla.22865
36. Boeri L, Pederzoli F, Capogrosso P, et al. Semen infections in men with primary infertility in the real-life setting. *Fertil Steril*. 2020;113(6):1174-82. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.01.034
37. Song T, Ye A, Xie X, et al. Epidemiological investigation and antimicrobial susceptibility analysis of ureaplasma species and Mycoplasma hominis in outpatients with genital manifestations. *J Clin Pathol*. 2014;67(9):817-20. DOI:10.1136/jclinpath-2014-202248
38. Salmeri M, Valenti D, La Vignera S, et al. Prevalence of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infection in unselected infertile men. *J Chemother*. 2012;24(2):81-6. DOI:10.1179/1120009X12Z.000000000021
39. Xia XY, An LM, Li WW, et al. Ureaplasma urealyticum infection affects sperm plasma membrane integrity in infertile men. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2011;17(12):1069-72.
40. Байтяков В.В., Сыркина М.Г., Радаева О.А. Антибиотикорезистентность культур U. urealyticum и M. hominis, полученных от жителей Республики Мордовия. *Практическая медицина*. 2016;93(1):72-5 [Baytyakov VV, Syrkina MG, Radaeva OA. Antibiotic resistance of U. urealyticum and M. hominis obtained from residents of the Republic of Mordovia. *Prakticheskaya meditsina*. 2016;93(1):72-5 (in Russian)].
41. Пандырева О.Н. Частота выявления микоплазм в урогенитальном тракте у беременных женщин методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М.: Юлис, 2017; с. 384-385 [Pandyreva ON. Chastota vyavleniya mikoplazm v urogenital'nom trakte u beremennykh zhenshchin metodom polimeraznoi tsepoi reaktsii v rezhime real'nogo vremeni (PTsR-RV). Molekuliarnaia diagnostika 2017. Sbornik trudov IX Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhduнародnym uchastiem. Moscow: Iulius, 2017; p. 384-385 (in Russian)].
42. Белова А.В., Никонов А.П. Генитальные микоплазмы (U. parvum, U. urealyticum, M. hominis, M. genitalium) в структуре инфекционных осложнений в акушерстве, гинекологии и перинатологии. *Альманах клинической медицины*. 2015;39:140-50 [Belova AV, Nikonov AP. Genital Mycoplasma infections (U. parvum, U. urealyticum, M. hominis, M. genitalium) in the structure of infectious complications in obstetrics, gynecology and perinatology. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2015;39:140-50 (in Russian)].
43. Xiao L, Glass JI, Paralanov V, et al. Detection and characterization of human Ureaplasma species and serovars by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2715-23. DOI:10.1128/JCM.01877-09
44. Brunham RC, Rappuoli R. Chlamydia trachomatis control requires a vaccine. *Vaccine*. 2013;31(15):1892-7. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.01.024
45. Wagenlehner FM, Weidner W, Pilatz A, Naber KG. Urinary tract infections and bacterial prostatitis in men. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(1):97-101. DOI:10.1097/QCO.0000000000000024
46. Mackern-Oberti JP, Motrich RD, Breser ML, et al. Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: an update. *J Reprod Immunol*. 2013;100(1):37-53. DOI:10.1016/j.jri.2013.05.002
47. Redgrove KA, McLaughlin EA. The Role of the Immune Response in Chlamydia trachomatis Infection of the Male Genital Tract: A Double-Edged Sword. *Front Immunol*. 2014;5:534. DOI:10.3389/fimmu.2014.00534
48. Gimenes F, Souza RP, Bento JC, et al. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. *Nat Rev Urol*. 2014;11(12):672-87. DOI:10.1038/nrurol.2014.285

49. Al-Mously N, Cross NA, Eley A, Pacey AA. Real-time polymerase chain reaction shows that density centrifugation does not always remove Chlamydia trachomatis from human semen. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1606-15. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.08.128
50. Hosseinzadeh S, Eley A, Pacey AA. Semen quality of men with asymptomatic Chlamydia infection. *J Androl*. 2004;25(1):104-9. DOI:10.1002/j.1939-4640.2004.tb02764.x
51. Mazzoli S, Cai T, Addonizio P, et al. Chlamydia trachomatis infection is related to poor semen quality in young prostatitis patients. *Eur Urol*. 2010;57(4):708-14. DOI:10.1016/j.jeururo.2009.05.015
52. La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, et al. Male accessory gland infection and sperm parameters (review). *Int J Androl*. 2011;34(5 Pt. 2):e330-47. DOI:10.1111/j.1365-2605.2011.01200.x
53. Pajovic B, Radojevic N, Vukovic M, Stjepcevic A. Semen analysis before and after antibiotic treatment of asymptomatic Chlamydia- and Ureaplasma-related pyospermia. *Andrologia*. 2013;45(4):266-71. DOI:10.1111/and.12004
54. Eley A, Hosseinzadeh S, Hakimi H, et al. Apoptosis of ejaculated human sperm is induced by co-incubation with Chlamydia trachomatis lipopolysaccharide. *Hum Reprod*. 2005;20(9):2601-7. DOI:10.1093/humrep/dei082
55. Satta A, Stivala A, Garozzo A, et al. Experimental Chlamydia trachomatis infection causes apoptosis in human sperm. *Hum Reprod*. 2006;21(1):134-7. DOI:10.1093/humrep/dei269
56. Hosseinzadeh S, Pacey AA, Eley A. Chlamydia trachomatis-induced death of human spermatozoa is caused primarily by lipopolysaccharide. *J Med Microbiol*. 2003;52(Pt. 3):193-200. DOI:10.1099/jmm.0.04836-0
57. Hosseinzadeh S, Brewis IA, Pacey AA, et al. Coincubation of human spermatozoa with Chlamydia trachomatis in vitro causes increased tyrosine phosphorylation of sperm proteins. *Infect Immun*. 2000;68(9):4872-6. DOI:10.1128/IAI.68.9.4872-4876.2000
58. Gallegos G, Ramos B, Santiso R, et al. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia trachomatis and mycoplasma. *Fertil Steril*. 2008;90(2):328-34. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.06.035
59. Zdrodowska-Stefanow B, Klosowska WM, Ostaszewska-Puchalska J, et al. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infection in women with urogenital diseases. *Adv Med Sci*. 2006;51:250-3.
60. Летьева О.И., Гизингер О.А., Зиганшин О.Р. Вопросы эффективности и безопасности иммуномодулирующей терапии в лечении хламидийно-герпетической инфекции уrogenитального тракта. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012;3:65-70 [Letyeva OI, Gizinger OA, Ziganshin OR. Issues of efficiency and safety of immunomodulating therapy in the treatment of the chlamydial and herpetic infection of the urogenital tract. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012;3:65-70 (in Russian)].
61. Rodríguez R, Hernández R, Fuster F, et al. Genital infection and infertility. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2001;19(6):261-6. DOI:10.1016/s0213-005x(01)72632-8
62. Gerovassili A, Marcandona O, Asimakopoulos B, et al. Relationship between Chlamydia-Ureaplasma-Mycoplasma Genital Detection with Semen Concentration and Motility among Greek Men. *Int J Fertil Steril*. 2017;11(2):130-3. DOI:10.20274/jifs.2017.4690
63. Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф., Григорьева Г.И. Механизмы антибиотикорезистентности уrogenитальных микоплазм. *Здоровье населения и среда обитания*. 2019;8(317):45-9 [Kolesnikova EA, Brusnigina NF, Grigor'eva GI. Antibiotic resistance mechanisms of urogenital mycoplasmas. *Zdorove naseleniya i sreda obitaniya*. 2019;8(317):45-9 (in Russian)]. DOI:10.35627/2219-5238/2019-317-8-45-49
64. Борхсениус С.Н., Чернова О.А., Чернов В.М., Вишняков И.Е. Микоплазмы в биологии и медицине начала XXI века. СПб.: Наука, 2016 [Borkhsenius SN, Chernova OA, Chernov VM, Vishniakov IE. Mikoplazmy v biologii i meditsine nachala XXI veka. Saint Petersburg: Nauka, 2016 (in Russian)].
65. Pereyre S, Sirand-Pugnet P, Beven L, et al. Life on arginine for Mycoplasma hominis: clues from its minimal genome and comparison with other human urogenital mycoplasmas. *PLoS Genet*. 2009;5(10):e1000677. DOI:10.1371/journal.pgen.1000677
66. Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф., Махова М.А., Алексеева А.Е. Структура генома клинических изолятов Mycoplasma hominis, устойчивых к ципрофлоксацину. *Acta Naturae*. 2020;12(1):56-62 [Kolesnikova EA, Brusnigina NF, Makhova MA, Alekseeva AE. The genome structure of ciprofloxacin-resistant Mycoplasma hominis clinical isolates. *Acta Naturae*. 2020;12(1):56-62 (in Russian)]. DOI:10.32607/actanaturae.10941
67. Чернова О.А., Медведева Е.С., Музыкантов А.А., и др. Микоплазмы и их устойчивость к антибиотикам: проблемы и перспективы контроля микоплазменных инфекций и контаминаций клеточных культур. *Acta Naturae*. 2016;8(2):27-38 [Chernova OA, Medvedeva ES, Muzykantov AA, et al. Mikoplazmy i ikh ustoychivost' k antibiotikam: problemy i perspektivy kontrolya mikoplazmennyykh infektsii i kontaminatsii kletochnykh kul'tur. *Acta Naturae*. 2016;8(2):27-38 (in Russian)].
68. Fernández L, Hancock RE. Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(4):661-81. DOI:10.1128/CMR.00043-12
69. Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И.В., и др. Этиология аутоиммунного мужского бесплодия. *Акушерство и гинекология*. 2013;2:68-76 [Bozhedomov VA, Nikolayeva MA, Ushakova IV, et al. Etiology of autoimmune male infertility. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;2:68-76 (in Russian)].
70. Божедомов В.А., Теодорович О.В. Эпидемиология и причины аутоиммунного мужского бесплодия. *Урология*. 2005;1:35-44 [Bozhedomov VA, Teodorovich OV. Epidemiologia i prichiny autoimmunnogo muzhskogo besplodiya. *Urologiya*. 2005;1:35-44 (in Russian)].
71. Божедомов В.А. Лабораторная диагностика иммунного мужского бесплодия. *Новости прикладной иммунологии и аллергологии*. 2003;7:7-9 [Bozhedomov VA. Laboratornaia diagnostika immunnogo muzhskogo besplodiya. *Novosti prikladnoi immunologii i allergologii*. 2003;7:7-9 (in Russian)].
72. Prabha V, Chaudhary N, Kaur S. Molecular mimicry between spermatozoa and bacteria. *J Urol*. 2011;186(6):2442-7. DOI:10.1016/j.juro.2011.07.084
73. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Т. Этиология и патогенез мужского аутоиммунного бесплодия. Часть 1. *Андрология и генитальная хирургия*. 2001;1:72-7 [Bozhedomov VA, Loran OB, Sukhikh GT. Etiologia i patogenez muzhskogo autoimmunnogo besplodiya. Chast' 1. *Andrology and Genital Surgery*. 2001;1:72-7 (in Russian)].
74. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Т. Этиология и патогенез мужского аутоиммунного бесплодия. Часть 2. *Андрология и генитальная хирургия*. 2001;1:78-87 [Bozhedomov VA, Loran OB, Sukhikh GT. Etiologia i patogenez muzhskogo autoimmunnogo besplodiya. Chast' 2. *Andrology and Genital Surgery*. 2001;1:78-87 (in Russian)].
75. Ayvaliotis B, Bronson R, Rosenfeld D, Cooper G. Conception rates in couples where autoimmunity to sperm is detected. *Fertil Steril*. 1985;43(5):739-42. DOI:10.1016/s0015-0282(16)48557-2
76. Rossato M, Galeazzi C, Ferigo M, Foresta C. Antisperm antibodies modify plasma membrane functional integrity and inhibit osmosensitive calcium influx in human sperm. *Hum Reprod*. 2004;19(8):1816-20. DOI:10.1093/humrep/deh317
77. Vicari E, Calogero AE, Condorelli RA, et al. Male accessory gland infection frequency in infertile patients with chronic microbial prostatitis and irritable bowel syndrome: transrectal ultrasound examination helps to understand the links. *J Androl*. 2012;33(3):404-11. DOI:10.2164/jandrol.111.014654
78. Зайцев А.В., Ходырева Л.А., Дударева А.А., Пушкарь Д.Ю. Современный взгляд на применение ферментных препаратов у больных хроническим простатитом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;15(3):53-60 [Zaitsev AV, Khodyreva LA, Dudareva AA, Pushkar' DYu. The use of enzymatic drugs in patients with chronic prostatitis: the current view. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2016;15(3):53-60 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma201615353-60
79. Tsiporenko Slu. Influence of Hepatoma on male fertility. *Fiziol Zh*. 2013;59(3):119-25. DOI:10.15407/fz59.03.119
80. Божедомов В.А., Виноградов И.В., Липатова Н.А., и др. Нарушения структуры хроматина сперматозоидов: клиническое значение, причины, диагностика, лечение (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2012;5:80-8 [Bozhedomov VA, Vinogradov IV, Lipatova NA, et al. Abnormality of the sperm chromatin structure: clinical value, causes, diagnosis and treatment (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2012;5:80-8 (in Russian)].
81. Божедомов В.А. Современные возможности лечения хронического простатита. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17(3):10-22 [Bozhedomov VA. Modern opportunities for the treatment of chronic prostatitis. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(3):10-22 (in Russian)]. DOI:10.17650/2070-9781-2016-17-3-10-22
82. Аль-Шукри С.Х., Петленко С.В., Боровец С.Ю., и др. Влияние препаратов Простатилена® АЦ и Простатилена® на уровень антиспермальных антител в эякуляте при лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом и сопутствующими нарушениями репродуктивной функции. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17(1):40-3 [Al'-Shukri SK, Petlenko SV, Borovets SYu, et al. Effect of Prostatilene® AC and Prostatilene® on the ejaculate level of antisperm antibodies in the treatment of patients with chronic abacterial prostatitis and concomitant reproductive dysfunctions. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(1):40-3 (in Russian)]. DOI:10.17650/2070-9781-2016-17-1-40-43
83. Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Брагина Е.Е. Улучшение качества жизни и морфофункциональных характеристик сперматозоидов у мужчин с хроническим абактериальным простатитом и программы прегавидарной подготовки к отцовству. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017;18(1):102-8 [Zhukov OB, Evdokimov VV, Bragina EE. Improvement of quality of life and morphofunctional characteristics of spermatozoa in men with chronic nonbacterial prostatitis and in a program of preconception preparation to fatherhood. *Andrology and Genital Surgery*. 2017;18(1):102-8 (in Russian)]. DOI:10.17650/2070-9781-2017-18-1-102-108
84. Жуков О.Б., Брагина Е.Е., Левина А.В., и др. Сравнение эффективности препаратов, содержащих комбинацию аргинина и цинка, в лечении мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. 2020;21(2):26-35 [Zhukov OB, Bragina EE, Levina AV, et al. Comparison of the effectiveness of medications containing a combination of zinc and arginine for treatment of male infertility. *Andrology and Genital Surgery*. 2020;21(2):26-35 (in Russian)]. DOI:10.17650/2070-9781-2020-21-2-26-35

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Фитониринг в клинической практике

А.Ю. Цуканов✉, Е.В. Матвеев

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Открытие почти 100 лет назад антибиотиков, казалось, навсегда решило для человечества проблему лечения инфекционных заболеваний. Однако лавинообразно нарастающая антибиотикорезистентность требует поисков альтернативных методов лечения, одним из которых является лечение растительными препаратами, созданными по концепции фитониринг. Это технология, сочетающая огромный потенциал лекарственных растений (phyto) со знаниями и методологией современных фармацевтических исследований (engineering – инженерия). В статье представлены 2 клинических случая применения растительного препарата Канефрон Н с целью профилактики цистита и обострения мочекаменной болезни – ситуаций, часто встречающихся в практике уролога.

Ключевые слова: рецидивирующий цистит, мочекаменная болезнь, растительные препараты, Канефрон Н

Для цитирования: Цуканов А.Ю., Матвеев Е.В. Фитониринг в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):977–980. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201328

REVIEW

Phytoneering in clinical practice

Anton Iu. Tsukanov✉, Evgenii V. Matveev

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

The discovery of antibiotics almost 100 years ago seemed to have forever solved the issue of treating infectious diseases for humanity. However, the avalanche-like growth in antibiotic resistance requires the search for alternative methods of treatment, one of which is treatment with herbal products created according to the phytoneering concept. It is a technology that combines the enormous potential of medicinal plants (phyto) with the knowledge and methodology of modern pharmaceutical research (engineering). The article presents 2 clinical cases of the use of the herbal product Canephron N for the prevention of cystitis and acute urolithiasis – common disorders in the practice of a urologist.

Keywords: recurrent cystitis, urolithiasis, herbal products, Canephron N

For citation: Tsukanov Alu, Matveev EV. Phytoneering in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):977–980. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201328

Рецидивирующее течение инфекции нижних мочевыводящих путей (ИМП) у женщин по сей день является распространенной медико-социальной проблемой [1]. Ее решение подчас осложняет тот факт, что пациентки, имея сочетанную урологическую и гинекологическую патологию, могут обращаться за медицинской помощью к различным специалистам: урологам, гинекологам, терапевтам [2]. Отсутствие искомого улучшения состояния приводит к попыткам найти варианты «эффективного» лечения на немедицинских медиаресурсах, форумах и сообществах, что еще более отдалает выздоровление [2, 3].

ИМП наблюдаются у женщин всех возрастов, вне расовых, социоэкономических различий, а также особенностей полового поведения. Заболевание значительно влияет на качество жизни, ежедневную активность и эмоциональное состояние пациентки.

Воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря вследствие колонизации ее бактериями превалирует у женского населения. Это объясняется особенностями строения женских мочеполовых органов и физиологическими процессами, связанными с возрастом женщины. До 36 млн случаев бактериального цистита (БЦ) из года в год фиксируют в нашей стране. Считается, что до 1/4 женщин встречаются с этим недугом, а у каждой 10-й процесс хронизируется. Более 1/2 обращений к урологу связано именно с этой нозологической единицей [3].

Критерии рецидивирующего цистита общеизвестны – это наличие 2 эпизодов в течение полугода или 3 в течение 12 мес. По разным оценкам, 20–30% женщин, перенесших 1 эпизод, в последующем переходят в когорту с рецидивирующим течением цистита [3, 4].

Безусловно, действенным способом лечения БЦ является прием антибактериальных препаратов (АБП). Это неоспоримо. Но необходимо помнить, что согласно клиническим рекомендациям итогом курации пациентки с циститом должно быть клиническое выздоровление, эрадикация микроорганизмов, профилактика рецидивов и возможных осложнений, повышение качества жизни [2–4].

Прием АБП при соблюдении принципов лечения острого цистита или обострения хронического сиюминутно является эффективным действием. Однако достигнуть второй цели – профилактики рецидивов – удается не в полной мере. Это и определяет необходимость изучения альтернативных путей, одним из которых является применение фитопрепаратов [3, 5].

Так, 6 лет назад в печати были представлены итоги первого открытого пилотного многоцентрового исследования, показавшего успешность монотерапии БЦ препаратом Канефрон Н (Bionorica, Германия) – растительным лекарственным средством на основе золототысячника, любистока и розмарина [6]. Несколько позже в свет вышла работа, содержащая результаты двойного слепого контролируемого

Информация об авторах / Information about the authors

✉Цуканов Антон Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: autt@mail.ru

Матвеев Евгений Владимирович – канд. мед. наук, ассистент каф. хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ

✉Anton Iu. Tsukanov – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: autt@mail.ru

Evgenii V. Matveev – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University

исследования в параллельных группах – рандомизированное многоцентровое исследование, проведенное в 51 центре в Европе. В нем сравнивали эффективность приема фитопрепарата и фосфомицина при неосложненной ИМП [7]. Высокая комплаентность и хороший профиль безопасности Канефрона Н продемонстрированы и в других зарубежных исследованиях [8–10]. В целой череде публикаций приведены доказательные аргументы в пользу эффективности этого растительного средства при профилактике рецидивов неосложненной ИМП. В настоящее время накоплен значительный материал, позволивший включить растительные препараты на основе золототысячника, любистока и розмарина в Российские национальные рекомендации «Цистит у женщин» в раздел по профилактике рецидивирующего (хронического) цистита с продолжительностью курса приема до 3 мес [3, 9].

Клинический пример 1

Пациентка Т., 27 лет, обратилась на амбулаторный прием в октябре 2019 г. с жалобами на появление частых позывов к мочеиспусканию, болезненных мочеиспусканий с усилением болезненности в конце микций. Описанная клиническая картина возникает с периодичностью 1 раз в 1–2 мес на протяжении последних 3 лет. Связи с коитусом не усматривает. Периодически, не часто, цистит имел характер геморрагического.

Настоящее обращение связано с очередным обострением, длящимся 2 сут: дизурия, рези при мочеиспускании, подъем температуры тела до 37,2°C.

Ранее наблюдалась у уролога, гинеколога. В первое время (в течение примерно 1 года) эпизоды цистита успешно купировались однократным приемом фосфомицина 3 г, назначенного урологом при лабораторно подтвержденном эпизоде цистита, с рекомендацией принимать его и впоследствии при возобновлении симптомов. С течением времени эффективность этого подхода снижалась, пациентка меняла производителей фосфомицина, предпринимала попытку регулярного приема фосфомицина 1 раз в неделю на протяжении 1 мес. Однако эпизоды ИМП возникали вновь. В порядке самолечения принимала другие АБП: левофлоксацин, амоксициллин + клавулановая кислота, различные фитопрепараты (не системно) – все с недолговременным эффектом.

Из анамнеза известно, что пациентка планирует беременность и регулярно наблюдается у гинеколога по поводу бактериального вагиноза и кандидоза. В связи с данными заболеваниями неоднократно проводились курсы противомикробной терапии (местной и системной). Помимо АБП и антимикотиков больная принимала производные имидазола, макролиды, доксициклин, а также курсы пробиотиков, препаратов, содержащих лактобактерии, местно. При последнем обследовании заболевания, передающиеся половым путем, не выявлены, однако дважды зафиксированы положительные результаты теста полимеразной цепной реакции на вирус папилломы человека, выявлен вирус 35-го типа.

При активном расспросе по системам внутренних органов отмечает периодическое вздутие живота, газообразование, склонность к задержке стула, ощущение сухости при половом акте. При объективном обследовании обратило на себя внимание умеренное вздутие живота, при глубокой пальпации определяется раздутая болезненная толстая кишка во всех отделах, болезненность внизу живота. В остальном без особенностей. pH влагалищной слизи – 6,0.

При обследовании. Здесь и далее представлены только значимые отклонения. В общем анализе мочи: слабо-мутная, нитриты – положительно; белок 0,1 г; лейкоциты – в большом количестве; бактерии ++. Общий гинекологический мазок: уретра: лейкоциты 5–10; шейка матки: лейкоциты 15–25; влагалище: лейкоциты 30–40.

Назначен эмпирически препарат из группы нитрофуранов на 10 дней, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (ректальные суппозитории) на 10 дней, а также препарат Канефрон Н по 2 таблетки 3 раза в день курсом 1 мес.

Перед началом приема противомикробного препарата выполнено бактериологическое исследование мочи. Результат: выявлены бактерии *Enterococcus faecalis* – 10⁷ КОЕ, штамм, резистентный к фторхинолонам, амоксициллину + клавулановая кислота, цефтриаксону, чувствительный к нитрофуранам, имипенему.

Пациентка направлена на консультацию к смежным специалистам: гинекологом подтверждено наличие бактериального вагиноза и цервицита; гастроэнтерологом при обследовании выявлен атрофический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей, хронический колит, долихосигма, дисбактериоз кишечника. В последующем курация осуществляется совместно.

Контрольный анализ мочи после завершения приема уроантисептика отклонений не выявил. Урологом даны рекомендации по продолжению приема Канефрона Н (до 1 мес). Кроме этого при подозрении на начало очередного эпизода цистита самостоятельно начать немедленный прием данного фитопрепарата (с продолжительностью последующего приема 1 мес), выполнить общий анализ мочи и гинекологический мазок. Решение о начале противомикробной терапии принималось на основании результатов анализа и клинической картины. При выраженной дизурии в 1-е сутки предлагали также самостоятельно начать применение НПВП. Помимо этого в межсезонье (весна, осень) – превентивный прием Канефрона Н месячным курсом.

Таким образом, за первые полгода наблюдения (с октября по март), со слов пациентки, зафиксировано 4 эпизода цистита. В 3 случаях воспалительные изменения в моче присутствовали, в 1 случае клиника была обусловлена обострением воспалительного процесса в половых путях. Во всех 3 случаях больная предпочла прием уроантисептика. В последующие 6 мес (с апреля по сентябрь) зафиксировано 2 эпизода цистита, по мнению пациентки. При этом лишь 1 из них имел лабораторное подтверждение. Примечательно, что в этом случае больная предпочла обойтись применением комбинации Канефрон Н и НПВП.

В течение последующих 12 мес пациентка отметила лишь 3 эпизода цистита: лабораторно подтверждены 2. При этом степень выраженности дизурии и дискомфорта была незначительной, что позволило обойтись лишь приемом растительного препарата, лечение которым она продолжает и в межсезонье.

Применение данного интегративного подхода к курации конкретной пациентки позволило совместными усилиями уролога, гинеколога и гастроэнтеролога нормализовать функцию кишечника и «нейтрализовать» источник транслокации микрофлоры в мочевыводящие пути (МП), нормализовать качественно-количественный состав микрофлоры половых путей, убрав тем самым ряд эпизодов ложного цистита, обучить пациентку стратегии, минимизирующей избыточное назначение противомикробных средств.

Эффективная комбинация взаимодополняющих лекарственных растений в препарате Канефрон Н позволила обеспечить элиминацию возбудителя и повысить местную резистентность слизистой оболочки мочевого пузыря. Кроме этого фитопрепарат, при его систематическом приеме вне обострений, оказал протективный эффект и позволил снизить число рецидивов ИМП. Это, в свою очередь, привело к увеличению периода между обострениями и снижению выраженности клинических проявлений при возникновении цистита, позволив в конечном итоге справиться с последними эпизодами без применения противомикробных препаратов [6, 9, 10].

Как уже упоминалось, препарат Канефрон Н содержит 3 лекарственных травы: золототысячник, любисток и розмарин. В химическом составе золототысячника (*Centaureum erythraea*) присутствует большой спектр химических соединений, обеспечивающих противовоспалительный, антиоксидантный, мочегонный и антимикробный эффекты. В то же время при изучении экстрактов любистока (*Levisticum officinale* L) доказан его противовоспалительный эффект (за счет блокирования липоксигеназы и циклооксигеназы-2), спазмолитический и антимикробные эффекты. Фенолы, содержащиеся в продуктах переработки розмарина (*Rosmarinus officinalis* L), оказывают выраженное антиоксидантное и гепатопротективное действие [11]. Все эти компоненты позволяют эффективно устранять воспалительные заболевания МП, а также снижать риск развития рецидивов.

Большую долю в работе врачей-урологов занимает мочекаменная болезнь (МКБ), уверенно сохраняющая 2-е место после ИМП. При этом даже хирургические методы лечения не всегда приводят к полному выздоровлению, так как в 1/3 случаев конкременты образуются повторно [12]. Генез МКБ мультифакториален. Диапазон причин широк: от генетической предрасположенности, климатических особенностей до особенностей питания и степени функциональной несостоятельности органов желудочно-кишечного тракта. Элиминация конкремента, безусловно, является важным компонентом лечения пациента, страдающего МКБ. С появлением новых stone-free-технологий избавление от камня возможно различными видами энергии при различных вариантах доступа. Общеизвестно, что удаление конкремента лишь восстанавливает пассаж по МП, но никоим образом не воздействует на метаболические процессы, приведшие к камнеобразованию [13].

В связи с этим очевидна необходимость проведения метафилактики при МКБ, что и будет определять успешность лечения конкретного пациента с этой болезнью. Учитывая достаточно сложный формальный и каузальный генез конкрементов, наиболее желательным является применение относительно универсального препарата, с минимальной вероятностью побочных эффектов, возможностью длительного приема и достаточной доказательной базой [14].

Примером такого препарата также может быть назван Канефрон Н. Вся палитра действий данного фитопрепарата обусловлена составляющими его основу эфирными маслами, фенолкарбоновыми кислотами, флавидами и горечами.

Так, за диуретический эффект ответственны эфирные масла, расширяющие почечные сосуды, усиливающие перфузию органа, и оптимизирующие обратное всасывание в нефроне. Вместе с ними за мочегонный эффект отвечают фенолкарбоновые кислоты, реализующие свое действие через повышение осмотического давления (обратному всасыванию эти вещества не подвергаются); при этом снижается и реабсорбция воды и ионов натрия. Важно отметить, что повышение диуреза осуществляется без изменений ионного баланса (калийсберегающий эффект) [14, 15].

Спазмолитический эффект обусловлен имеющимися в составе флавоноидами и фенолкарбоновыми кислотами, стабилизирующими физиологический уровень мочевого кислоты и рН мочи [14, 16].

Таким образом, Канефрон Н в полной мере соответствует целям метафилактики МКБ: недопущение формирования конкрементов de novo, предотвращение роста существующих уролитов или резидуальных фрагментов и литокинетическое действие.

Клинический пример 2

Пациент К., 45 лет, обратился на амбулаторный прием по поводу периодических тупых болей в левой поясничной области. Из анамнеза известно, что 7 дней назад проведен

сеанс дистанционной литотрипсии (ДЛТ) по поводу конкремента средней группы чашечек до 0,8 см, плотностью 768НУ. Конкремент выявлен при контрольном ультразвуковом исследовании (УЗИ), подтвержден при мультиспиральной компьютерной томографии, признаков ретенции в верхних МП при рентгеноконтрастном исследовании не выявлено. Ранее, в возрасте 42 лет, перенес почечную колику справа с самостоятельным отхождением конкремента до 0,5 см, по составу преобладал кальций оксалат до 80%. Еще ранее, в 39 лет, – сеанс ДЛТ по поводу конкремента нижней трети правого мочеточника, рентгенопозитивного, до 0,7 см, анализ не проводился.

Сестра матери также страдает МКБ, хронический камень-выделитель. При обследовании: симптом сотрясения поясничной области сомнителен; при УЗИ выявлено расширение лоханки слева до 23 мм, подозрение на гиперэхогенную структуру в устье левого мочеточника, при дуплексном сканировании пассаж мочи из устья сохранен. Клинических признаков при трансректальном УЗИ и инфравезикальной обструкции не выявлено. В общем анализе мочи лейкоциты – до 3–5 в поле зрения, эритроциты – до 5–7–15 в поле зрения, оксалаты +++, в остальном без особенностей. Общий анализ крови – без патологических изменений.

В связи с отсутствием острых болей пациент самостоятельно отменил прием НПВП, назначенных после сеанса ДЛТ.

Назначено следующее лечение: диклофенак в течение суток под прикрытием ингибиторов протонной помпы и тамсулозин. Кроме того, рекомендован прием Канефрона Н по 2 таблетки 3 раза в день курсом до 3 мес согласно инструкции.

В течение последующей недели лечения отметил периодическое отхождение скудных количеств «песка». При последующем анализе мочи выявлены соли оксалата кальция до 80%. Боли в поясничной области возобновлялись трижды. При контрольном УЗИ расширения чашечно-лоханочной системы не зафиксировано, в области устья левого мочеточника без структурных изменений, пассаж мочи сохранен. В общем анализе мочи лейкоциты до 2–3–4 в поле зрения, эритроциты – до 4–5 в поле зрения, оксалаты +++, в остальном без особенностей. В связи с этим прием диклофенака и тамсулозина рекомендовано прекратить, прием Канефрона Н продолжить.

При контроле через 1 мес при лучевых методах исследования изменений не выявлено. В общем анализе мочи лейкоциты – до 0–1–3 в поле зрения, эритроциты – до 0–1 в поле зрения, оксалаты +, в остальном без особенностей. Прием фитопрепарата продолжить.

В последующем больному рекомендован периодический курсовой прием Канефрона Н по 1 мес 4 раза в год, периодическое выполнение УЗИ почек и общего анализа мочи, а также проведение аналитического исследования крови и мочи для выяснения особенностей минерального обмена.

Пациент находится под наблюдением в течение 4 лет. За это время однократно отметил спонтанное отхождение конкремента до 2–2,5 мм. В связи с этим нам представляется возможным отнести отсутствие клинически значимых рецидивов МКБ в течение 4 лет, а также безболевого отхождения конкремента и недопуск его дальнейшего роста на счет регулярного приема фитотерапевтического препарата, имеющего спазмолитический, диуретический и антисептический эффекты. В данном случае такой подход оказался эффективным.

Таким образом, растительный препарат Канефрон Н может широко использоваться в терапии и профилактике ИМП и МКБ.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Бионорика». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Bionorica. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

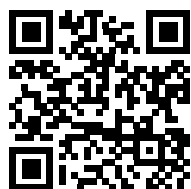
Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И., Цуканов А.Ю., Ярин Г.Ю. Современные подходы к диагностике острого цистита и оценке качества его лечения. *Урология*. 2020;3:22-5 [Kul'chavenia EV, Neimark AI, Tsukanov AU, Yarin GU. Sovremennye podkhody k diagnostike ostrogo tsistita i otsenke kachestva ego lecheniya. *Urologiya*. 2020;3:22-5 (in Russian)].
- Синякова Л.А. Инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин – проблемы и ошибки. *Урология*. 2021;1:140-5 [Siniakova LA. Infektsii nizhnikh mochevyvodiashchikh putei u zhenshchin – problemy i oshibki. *Urologiya*. 2021;1:140-5 (in Russian)].
- Цистит у женщин. Клинические рекомендации РОУ, 2021 [Tsistit u zhenshchin. Klinicheskie rekomendatsii ROU, 2021 (in Russian)].
- Синякова Л.А. Профилактика рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. *Consilium Medicum*. 2013;15(6):44-6 [Siniakova LA. Prevention of recurrent lower urinary tract infections. *Consilium Medicum*. 2013;15(6):44-6 (in Russian)].
- Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «Дармис-2018». *Урология*. 2020;1:19-31 [Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnic AV, et al. Sostoyanie antibiotikorezistentnosti vzbuditelei vnebolnichnykh infektsii mochevyvodiashchikh putei v Rossii, Belarusi i Kazakhstane: rezul'taty mnogotsentrovogo mezhdunarodnogo issledovaniia "Darmis-2018". *Urologiya*. 2020;1:19-31 (in Russian)].
- Ivanov D, Abramov-Sommariva D, Moritz K, et al. An open label, noncontrolled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). *Clin Phytosci*. 2015;1(7):1-11. DOI:10.1186/s40816-015-0008-x
- Wagenlehner FM, Abramov-Sommariva D, Höller M, et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int*. 2018;101(3):327-36. DOI:10.1159/000493368
- Ny S, Edquist P, Dumpis U, et al. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from outpatient urinary tract infection in women in six European countries including Russia. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;17:25-34. DOI:10.1016/j.jgar.2018.11.004
- Höller M, Steindl H, Abramov-Sommariva D, et al. Treatment of Urinary Tract Infections with Canephron® in Germany: A Retrospective Database Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(6):685. DOI:10.3390/antibiotics10060685
- Naber KG. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Res Rep Urol*. 2013;5:39-46. DOI:10.2147/RRU.S39288
- Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А., и др. Применение растительного препарата Канефрона®Н у больных с хроническим циститом и мочекаменной болезнью. *Урология*. 2005;4:29-33 [Aliaev YuG, Amosov AV, Grigorian VA, et al. Primenenie rastitel'nogo preparata Kanefrona®N u bol'nykh s khronicheskim tsistitom i mochekamennoi bolezn'yu. *Urologiya*. 2005;4:29-33 (in Russian)].
- Shoag J, Tasian GE, Goldfarb DS, Eisner BH. The new epidemiology of nephrolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(4):273-8. DOI:10.1053/j.ackd.2015.04.004
- Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Clinical review. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1847-60. DOI:10.1210/jc.2011-3492
- Капсаргин Ф.П., Саенко В.С., Трояков В.М., и др. Роль растительных препаратов в литокINETической терапии и метафилактике мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021;14(2):92-98 [Kapsargin FP, Saenko VS, Troiakov VM, et al. Rol' rastitel'nykh preparatov v litokineticheskoj terapii i metafilaktike mochekamennoi bolezni. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2021;14(2):92-98 (in Russian)].
- Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике. *Врач*. 2000;6:36 [Amosov AV. Rastitel'nyi preparat Kanefron v urologicheskoi praktike. *Vrach*. 2000;6:36 (in Russian)].
- Григорян В.А., Амосов А.В., Султанова Е.А., и др. Применение Канефрона®Н при мочекаменной болезни. *РМЖ. Урология*. 2001;19(17):1113-6 [Grigorian VA, Amosov AV, Sultanova EA, et al. Primenenie Kanefrona®N pri mochekamennoi bolezni. *RMZh. Urologiya*. 2001;19(17):1113-6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCOR.RU

Рак языка у больного туберкулезом легких. Клинический случай

Е.В. Кульчавеня^{✉1,2}, Е.П. Мышкова¹, Е.И. Дементьева¹, А.А. Баранчукова²

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Аннотация

Туберкулез и злокачественные новообразования – глобальная угроза, эти заболевания уносят миллионы жизней и причиняют огромные страдания людям во всем мире. Туберкулез может маскировать рак и создавать предпосылки для канцерогенеза. В статье приводится клиническое наблюдение развития рака языка у больного туберкулезом легких. Пациент Б.Н., 45 лет, поступил в ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» с жалобами на «болячку» на языке, боль в правой половине языка, увеличение подчелюстных лимфоузлов справа. Боль в языке беспокоит около 1,5 года, но в течение последних 2 мес пациент отметил ухудшение: рост образования на языке и усиление боли, особенно при приеме пищи (может есть только после обезболивания, для чего принимает нимесулид по 4 таблетки в день). В последние дни присоединилась боль в надчревной области. К врачам по этому поводу не обращался. Проведена биопсия языка, гистологически выявлен рак. Поставлен диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого, фаза инфильтрации и обсеменения; микобактерии туберкулеза (+); широкая лекарственная устойчивость (HRSECMKmPasCsOfI); язвенная болезнь желудка (0,5 см), стадия обострения; хронический эрозивный гастрит, обострение; злокачественное новообразование дна полости рта справа Т3(4)N1M1. С этим диагнозом пациент выписан для продолжения лечения у онкологов. Необходима высокая настороженность в отношении онкологических заболеваний у больных туберкулезом, особенно относящихся к группе повышенного риска. Минимум стандартных диагностических процедур позволит своевременно верифицировать диагноз.

Ключевые слова: туберкулез легких, рак языка, коморбидность, онконастороженность, диагностика рака у больных туберкулезом, рак и туберкулез

Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Мышкова Е.П., Дементьева Е.И., Баранчукова А.А. Рак языка у больного туберкулезом легких. Клинический случай. Consilium Medicum. 2021;23(12):982–985. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201288

CASE REPORT

Tongue cancer in a patient with pulmonary tuberculosis. Case report

Ekaterina V. Kulchavenya^{✉1,2}, Elena P. Myshkova¹, Ekaterina I. Dementieva¹, Anzhelika A. Baranchukova²

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Abstract

Tuberculosis and malignant neoplasms are a global threat, these diseases claim millions of lives and cause tremendous suffering to people worldwide. Tuberculosis can mask cancer and create preconditions for carcinogenesis. The article presents a clinical case of tongue cancer in a patient with pulmonary tuberculosis. Patient B.N., 45 years old, was admitted to the FSBI "Novosibirsk Tuberculosis Research Institute" with complaints of a "sore place" on the tongue, pain in the right half of the tongue, enlargement of the submandibular lymph nodes on the right. The tongue hurts for about 1.5 years, but over the last 2 months, condition has worsened. The patient noticed an increase in the size of lesion on the tongue and increased pain, especially during meals (he can eat only after pain relief, for which he takes Nimesulide 4 pills a day). In recent days, he felt also epigastric pain for which he didn't visit a doctor. Tongue biopsy was performed, and histological analysis revealed cancer. The patient was diagnosed with fibrous-cavernous tuberculosis of the upper lobe of the right lung, infiltration and seeding phase; mycobacterium tuberculosis (+); broad drug resistance (HRSECMKmPasCsOfI); gastric ulcer (0.5 cm), exacerbation stage; chronic erosive gastritis, exacerbation stage; malignant neoplasm of the floor of the mouth on the right T3(4)N1M1. With this diagnosis, the patient was discharged for further treatment by oncologists. Physicians need to have a high alertness for cancer in patients with tuberculosis, especially those in the high-risk group. A minimum of standard diagnostic procedures will allow you to verify the diagnosis timely.

Keywords: pulmonary tuberculosis, tongue cancer, comorbidity, cancer alertness, cancer diagnosis in patients with tuberculosis, cancer and tuberculosis

For citation: Kulchavenya EV, Myshkova EP, Dementieva EI, Baranchukova AA. Tongue cancer in a patient with pulmonary tuberculosis. Clinical case. Consilium Medicum. 2021;23(12):982–985. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201288

Введение

Туберкулез и злокачественные новообразования – глобальная угроза, эти заболевания уносят миллионы жизней и причиняют огромные страдания людям во всем мире.

Развитие микобактериальных инфекций у пациентов с иммунодефицитными состояниями хорошо известно. Клиницистам необходимо знать о разнообразных проявлениях туберкулеза и рака и настороженно относиться к одновре-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ ННИИТ, проф. каф. туберкулеза ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Мышкова Елена Павловна – зав. 2-м туберкулезным легочным отд-нием ФГБУ ННИИТ. ORCID: 0000-0002-3884-938X

Дементьева Екатерина Игоревна – врач-фтизиатр отд-ния для больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, ФГБУ ННИИТ. ORCID: 0000-0003-0372-8876

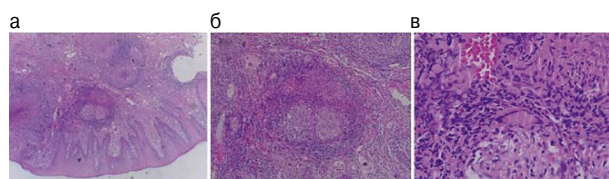
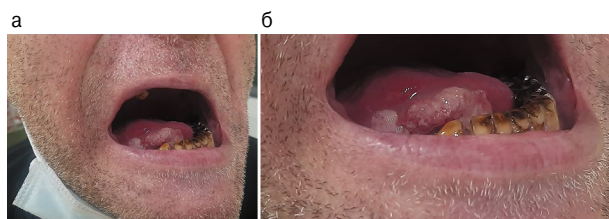
Баранчукова Анжелика Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. туберкулеза ФПКПБВ ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: koshka.70@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4560-1611

[✉]Ekaterina V. Kulchavenya – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk State Medical University. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Elena P. Myshkova – Department Head, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute. ORCID: 0000-0002-3884-938X

Ekaterina I. Dementieva – phthisiologist, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute. ORCID: 0000-0003-0372-8876

Anzhelika A. Baranchukova – Cand. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University. E-mail: koshka.70@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4560-1611

Рис. 1. Туберкулезная язва кончика языка [5].**Рис. 2. Гистологическая картина туберкулезной язвы языка:** а – слизистая оболочка рта с интенсивным гранулематозным воспалением, $\times 40$; б – эпителиоидные клетки и гигантские клетки Лангханса, $\times 100$; в – наличие совокупности маленьких красных палочек микобактериальных организмов, $\times 400$ [5].**Рис. 3. Полость рта требует санации:** а – на переднем отделе языка справа заметна экзофитная опухоль белесого цвета; б – то же в приближении.

менным и/или случаям с сомнительной клинической картиной. Предполагается, но окончательно не доказано, что туберкулезная инфекция, подобно другим хроническим инфекциям и воспалительным состояниям, способствует канцерогенезу [1].

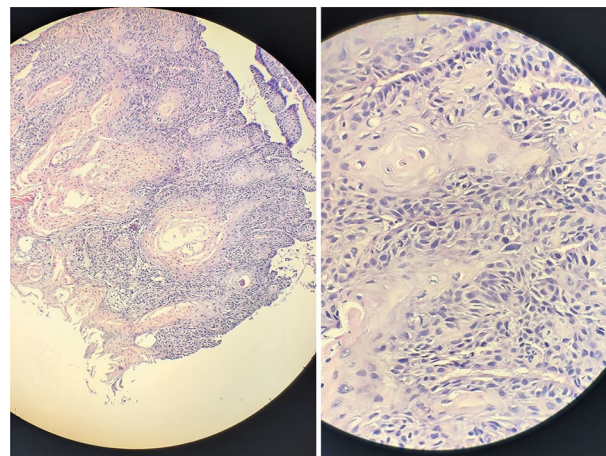
Туберкулез – системное заболевание, поражающее все органы и ткани [2, 3]. Логично предположить единую болезнь, когда у пациента с туберкулезом органов дыхания появляются, скажем, нарушение мочеиспускания и дизурии, которые интерпретируют как урогенитальный туберкулез. Такому предположению способствует отсутствие у туберкулеза внелегочных локализаций патогномоничных симптомов. Туберкулез органов, покрытых слизистой оболочкой, как правило, проявляется изъязвлением; типичные примеры приведены в литературе [4, 5]; рис. 1, 2.

Диагноз легко верифицировать биопсией патологического очага с патоморфологическим и микробиологическим исследованием полученного материала. Однако высокая настороженность в отношении не только туберкулеза, но и злокачественных опухолей заставляет вдумчивого врача при нетипичной картине заподозрить рак, особенно при экзофитном росте образования.

Клинический случай

Приводим клиническое наблюдение развития рака языка у больного туберкулезом легких.

Пациент Б.Н., 45 лет, поступил в ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России 04.10.2021 с жалобами на «болячку» на язы-

Рис. 4. Патологическое исследование от 08.10.2021 (образование нижней трети языка). Окраска: гематоксилин–эозин, Циль–Нильсен. В материале фрагменты, представленные солидным ростом атипичных полиморфных эпителиоцитов с гиперхромными разнокалиберными полигональными ядрами, местами содержащих нуклеолы; митозы регулярные, часть из них – патологические. Отмечаются как кератинизация и дискератоз отдельных клеток, так и формирование образований, состоящих из концентрически расположенных слоев опухолевых клеток с ороговением в центре («раковые жемчужины»). В опухолевой массе и по периферии диффузно-рассеянная смешанноклеточная инфильтрация, частые апоптотические тельца. МБТ не найдены.

ке, боль в правой половине языка, увеличение подчелюстных лимфоузлов справа. Боль в языке беспокоит около 1,5 года, но в течение последних 2 мес отметил ухудшение: рост образования на языке и усиление боли, особенно при приеме пищи (может есть только после обезболивания, для чего принимает нимесулид по 4 таблетки в день). В последние дни присоединилась боль в надчревной области. К врачам по этому поводу не обращался.

Anamnesis vitae: курит с восьми лет по пачке сигарет в день. Алкоголь употребляет умеренно, почти не пьет. Употребление наркотиков отрицает. Образование среднее, окончил сельскую школу. В 1994–1996 гг. служил в армии. Находился в местах лишения свободы в 2013–2019 гг. Материально-бытовые условия удовлетворительные. Проживает с матерью в благоустроенной трехкомнатной квартире. Питание регулярное, домашнее. Тесты на ВИЧ отрицательные. В 2005 г. диагностировали сифилис, от лечения отказался.

Anamnesis morbi: туберкулез легких выявлен в 2013 г. в местах лишения свободы. После освобождения встал на диспансерный учет в противотуберкулезный диспансер по месту жительства, прошел курс лечения с хорошим эффектом, в 2014 г. снят с учета. В 2017 г. заболевание рецидивировало. Лечился нерегулярно, поэтому неэффективно, постоянно выделял *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) – практически ко всем противотуберкулезным препаратам. Госпитализирован в ННИИТ с диагнозом: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого, фаза инфильтрации и обсеменения; МБТ (+); ШЛУ (HRSECmKmPasCsOfI) для клапанной бронхоблокации. Внешний вид пациента представлен на рис. 3.

Под местной анестезией 06.10.2021 выполнена биопсия нижней поверхности языка справа, взят фрагмент диаметром около 1 см, без осложнений. Патоморфологическое исследование выявило высокодифференцированный плоскоклеточный рак языка (рис. 4).

Выполнено ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов 08.10.2021; картина представлена на рис. 5–8.

На фиброгастродуоденоскопии 13.10.2021 обнаружены эрозия слизистой желудка, язва угла желудка, что не

Рис. 5. Лимфоузлы справа: определяются множественные мелкие лимфоузлы с неизменной структурой. Максимальный продольный размер в поднижнечелюстной области 22 мм. В режиме центрального дуплексного картирования кровотока определяется в виде отдельных цветовых локусов в области ворот лимфоузла.

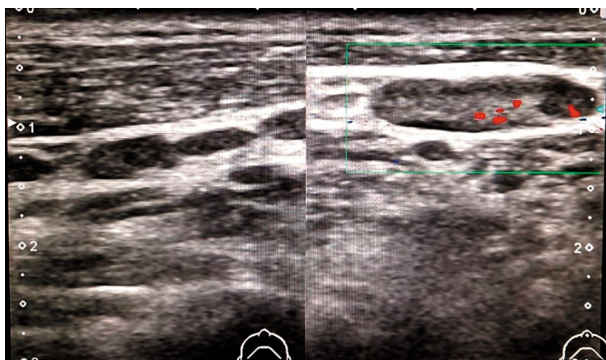
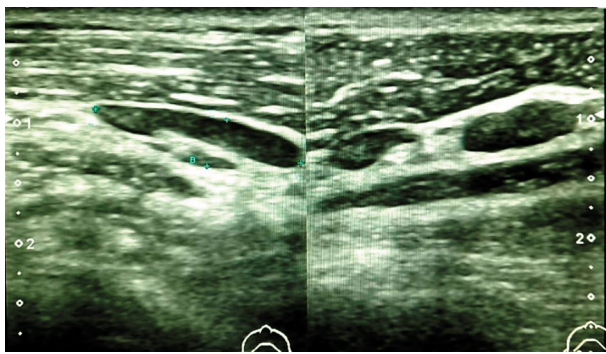


Рис. 6. Лимфоузлы слева: определяются множественные лимфоузлы с неизменной структурой по ходу ключично-сосцевидной мышцы и в поднижнечелюстной области с максимальным размером 17,7×4,2 мм.



удивительно, учитывая длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов в больших дозах. При мультиспиральной компьютерной томографии органов дыхания выявлен фиброзно-кавернозный туберкулез S1–S2 правого легкого с двусторонним тотальным обсеменением, наличием полостей распада в верхней доле левого легкого и наличием кальцинатов в обоих легких. Учитывая прогрессирующее течение туберкулеза легких, 26.10.2021 пациенту выполнена клапанная бронхоблокация, после чего с диагнозом: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого, фаза инфильтрации и обсеменения; МБТ (+); ШЛУ (HRSECmKmPasCsOfI); язвенная болезнь желудка (0,5 см), стадия обострения; хронический эрозивный гастрит, обострение; злокачественное новообразование дна полости рта справа T3(4)N1M1 больной выписан для продолжения лечения у онкологов.

Дискуссия

В 2020 г. во всем мире зарегистрировано 19,3 млн новых случаев рака и почти 10,0 млн смертей от рака всех локализаций [6]. Ежегодно в мире в целом диагностируют 635 тыс. новых случаев рака полости рта, при этом 145 тыс. больных умирают [7]. Рак полости рта вместе с раком ротоглотки занимает 10-е место среди злокачественных новообразований среди мужчин во всем мире, составляя в Индии 6,5 на 100 тыс. населения, во Франции – 8,0 на 100 тыс. населения [8]. Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов «опухоль головы и шеи (рак полости рта)» в России в период 2006–2016 гг. среди мужчин возросло на 25% (до 6427 в 2016 г.), среди женщин – на 41% (до 2826 в

Рис. 7. Патологический очаг: в правой поднижнечелюстной области медиальнее правой поднижнечелюстной слюнной железы локализуется гипоехогенное образование размером 23,8×22,3×20 мм неправильной формы с неровным четким контуром, с неоднородной структурой за счет чередования участков средней и низкой эхогенности. В режиме центрального дуплексного картирования кровотока в патологическом очаге не определяется. За задней стенкой отмечается усиление эхосигнала, определяются боковые акустические тени. На границе поднижнечелюстной железы и патологического очага в паренхиме железы локализуется расширенный до 5 мм выводной проток.

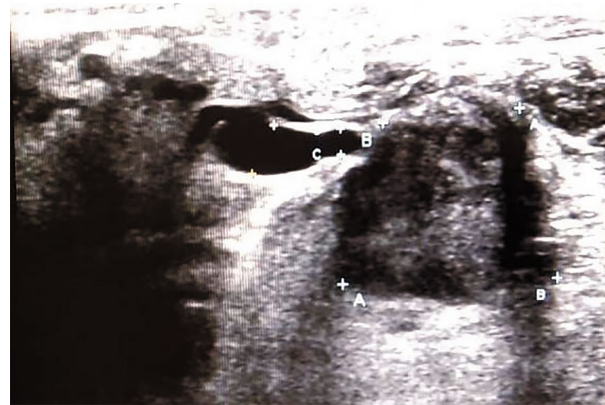
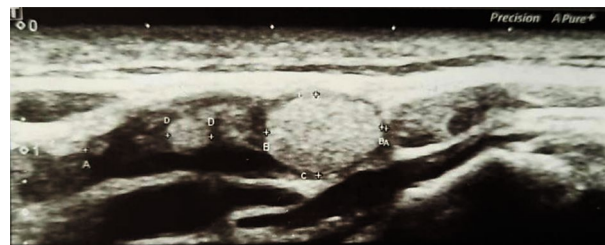


Рис. 8. Метастаз в лимфоузел. Рядом с патологическим образованием в проекции поднижнечелюстной железы справа локализуется лимфоузел размером 24,6×8×14 мм с наличием в структуре нескольких гиперэхогенных аваскулярных очагов овоидной формы с четким ровным контуром размером 9,6×6,7 мм. Средостение лимфоузла не дифференцируется.



2016 г.). Среднегодовой темп прироста составил 3,04% [9]. Высокий уровень смертности при плоскоклеточном раке полости рта связывают с отсутствием специфических биологических маркеров, способных оказать помощь в определении опухолевой прогрессии и прогноза [7].

Плоскоклеточная карцинома ротового (подвижного) языка рассматривается как биологически отличное образование по сравнению с раком, поражающим другие участки ротовой полости. Обычно он связан с более высокой скоростью метастазирования [10], характеризуется чрезвычайно агрессивным биологическим поведением. Пятилетняя выживаемость больных раком языка не превышает 50%; у каждого четвертого заболевание диагностируют в стадии метастазирования [11]. В последние годы увеличивается число молодых больных раком языка [12]; появились сообщения о росте заболеваемости раком ротовой полости у молодых женщин при отсутствии традиционных факторов риска [13].

Рак любой локализации – фактор риска развития активного туберкулеза [14]. Туберкулез и рак – два заболевания, при борьбе с которыми иммунная система хозяина дает сбой. Туберкулез и рак имеют скоординированную стратегию уклонения от иммунитета. Как при туберкулезе, так и при раке первоначальное обнаружение патологических клеток или патогена макрофагами служит решающим ша-

гом, стимулирующим иммунный ответ [15]. Туберкулез является маркером скрытого рака легких и нескольких внелегочных форм рака. Туберкулез прогнозирует повышенный долгосрочный риск рака, возможно, связанный с хроническим воспалением и общими факторами риска, включая иммуносупрессию и курение [16].

В то же время наблюдается возрождение иммунотерапевтических методов лечения рака, наиболее распространенный – БЦЖ-терапия при поверхностном раке слизистой мочевого пузыря [15]. Бацилла Кальметта–Герена, аттенуированный штамм *M. bovis*, является основой вакцины, названной по имени создателей (Bacillus Calmette–Guérine – в русской транскрипции БЦЖ), обеспечивающей защиту от туберкулеза и рака [17].

Противоопухолевый эффект инстилляций БЦЖ обусловлен мощной стимуляцией врожденной иммунной системы. Активация нейтрофилов и образование внеклеточных ловушек нейтрофилов способствуют уничтожению опухолевых клеток. Прямая стимуляция макрофагов БЦЖ повышает уровень TNF- α , что может привести к прямому уничтожению опухолевых клеток [15].

Хотя эти два заболевания иммунологически схожи, исследования, проводимые в области туберкулеза и рака, имеют разные направления. Исследования туберкулеза сосредоточены на профилактике, тогда как исследования рака в основном сосредоточены на иммуноопосредованном избавлении от уже установленного заболевания.

В приведенном клиническом наблюдении, с одной стороны, диагностика запоздалая, в стадии метастазирования, с другой стороны, своевременная, в течение недели после обращения к врачу. Коморбидный пациент ранее пренебрег лечением сифилиса; возможно, образование на языке счел также проблемой венерической природы, а терапию таких болезней больной отвергал по принципиальным соображениям. Пациент со сложной судьбой, социально неустроенный, малообразованный; прерывал лечение по поводу туберкулеза, что привело к развитию ШЛУ возбудителя. Больной давно махнул на себя рукой и пришел к врачу, только когда боль в языке стала нестерпимой, препятствующей приему пищи. Врачи сориентировались быстро, выполнили все необходимые манипуляции, установили диагноз. Тем не менее прогноз в данном случае неутешительный.

Закключение

Необходима высокая настороженность в отношении онкологических заболеваний у больных туберкулезом, особенно относящихся к группе повышенного риска. Минимум стандартных диагностических процедур позволит своевременно верифицировать диагноз.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Falagas ME, Kouranos VD, Athanassa Z, Kopterides P. Tuberculosis and malignancy. *QJM*. 2010;103(7):461–87. DOI:10.1093/qjmed/hcq068
2. Kulchavenya E, Naber K, Bjerklund Johansen TE. Urogenital tuberculosis: classification, diagnosis, and treatment. *European Urology Supplement*. 2016;15(4):112–21. DOI:10.1016/j.eurup.2016.04.001
3. Кульчаевна Е.В., Жукова И.И. Внелегочный туберкулез – вопросов больше, чем ответов. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(2):59–63 [Kulchavenya EV, Zhukova II. Extrapulmonary tuberculosis – more questions than answers. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2017;95(2):59–63 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63
4. Fragoso J, Oliveira MM, Gonçalves C, et al. Oral ulcer as presentation of cavitating pulmonary tuberculosis. *IDCases*. 2020;22:e00976. DOI:10.1016/j.idcr.2020.e00976
5. Kim SY, Byun JS, Choi JK, Jung JK. A case report of a tongue ulcer presented as the first sign of occult tuberculosis. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):67. DOI:10.1186/s12903-019-0764-y
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49. DOI:10.3322/caac.21660
7. Spector ME, Bellile E, Amlani L, et al.; University of Michigan Head and Neck SPORE Program. Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(11):1012–9. DOI:10.1001/jamaoto.2019.2427
8. Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of tongue cancer: a review of global incidence. *Oral Dis*. 2000;6(2):75–84. DOI:10.1111/j.1601-0825.2000.tb00105.x
9. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian)].
10. Bello IO, Soini Y, Salo T. Prognostic evaluation of oral tongue cancer: means, markers and perspectives (II). *Oral Oncol*. 2010;46(9):636–43. DOI:10.1016/j.oraloncology.2010.06.008
11. Mäkinen LK, Hagström J, Mäkitie A, Atula T. Cancer of the tongue – early detection improves the prognosis. *Duodecim*. 2016;132(22):2063–70.
12. Vered M, Dayan D. Tongue cancer: an ongoing problem which needs new therapeutic approaches. *Harefuah*. 2013;152(6):352–5, 368, 367 (In Hebrew).
13. Papageorge MB. Etiology of oral cancer in the young patient: is tongue cancer becoming the other cancer in women? *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2007;19(2):163–71, v. DOI:10.1016/j.coms.2007.01.004
14. Nanthanangkul S, Promthet S, Suwanrungruang K, et al. Incidence of and Risk Factors for Tuberculosis among Cancer Patients in Endemic Area: A Regional Cohort Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(9):2715–21. DOI:10.31557/APJCP.2020.21.9.2715
15. Bickett TE, Karam SD. Tuberculosis-Cancer Parallels in Immune Response Regulation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6136. DOI:10.3390/ijms21176136
16. Simonsen DF, Farkas DK, Sogaard M, et al. Tuberculosis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(10):1211–9. DOI:10.5588/ijtld.14.0161
17. Cocito C, Maes H. Immunological relatedness of the protective mechanisms against tuberculosis and cancer. *Eur J Clin Invest*. 1998;28(1):1–12. DOI:10.1046/j.1365-2362.1998.00248.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Организация оказания медицинской помощи по профилю «онкология» пациентам за пределами территорий их страхования в условиях изменения нормативной регламентации

Н.А. Огнерубов✉, Р.В. Зелепукин

ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина» Россия, Тамбов, Россия

Аннотация

Обоснование. В настоящее время происходят масштабные изменения порядка оказания помощи по направлению «онкология», что находит отражение в нормативных правовых актах Минздрава России, которые вступят в силу в 2022 г. и определяют классификацию медицинских организаций, предоставляющих услуги, особенности проведения диагностики заболеваний, стандарты оснащения стационаров, отделений, специализированных кабинетов. Вместе с этим однозначно не решенными остаются вопросы особенностей порядка оказания медицинской помощи за пределами территории страхования пациентов.

Цель. Выявить проблемы и перспективы нового порядка оказания помощи по профилю «онкология» за пределами страхования пациентов на основе анализа нормативно-правового регулирования, установленного нормами вступающих в силу приказов Минздрава России, и правоприменительной практики.

Материалы и методы. Проведен анализ источников правового регулирования порядка оказания медицинской помощи онкологическим больным, вступающих в силу в ближайшей перспективе. Их анализ построен на формально-юридическом методе, позволившем определить сущность, содержание, а также правовые последствия реализации норм, регламентирующих рассматриваемые отношения.

Заключение. Проведенный анализ перспектив реализации положений новых нормативных правовых актов позволил сформулировать ряд предложений. Во-первых, рекомендовано обеспечивать информирование пациентов и их родственников о порядке получения медицинских услуг за пределами территории страхования. Во-вторых, предлагается обеспечить запрет медицинским организациям субъектов Российской Федерации и их должностным лицам ограничивать право пациента на выбор врача и медицинской организации, что может происходить путем отказа в выдаче направления и дезинформации об отсутствии права пациента на самостоятельное обращение за медицинской помощью в медицинскую организацию другого региона. В-третьих, авторы считают необоснованной и нецелесообразной практику ограничения оказания медицинской помощи по направлению «онкология» в специальных федеральных центрах путем составления списков таких организаций. Также предложено создать единый специализированный коечный фонд для лечения онкологических заболеваний в субъектах РФ и определить объем оказания медицинской помощи по направлению «онкология» в субъектах РФ на базе медицинских организаций, участвующих в территориальных программах обязательного медицинского страхования, исходя из реальных ресурсов и потребностей медицинского обслуживания населения.

Ключевые слова: онкология, порядок оказания медицинской помощи, территория страхования, обязательное медицинское страхование

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Зелепукин Р.В. Организация оказания медицинской помощи по профилю «онкология» пациентам за пределами территорий их страхования в условиях изменения нормативной регламентации. Consilium Medicum. 2021;23(12):986–990. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201269

REVIEW

Organization of medical care in the oncology profile to patients outside the territory of their insurance in the context of changes in the regulatory rulemaking

Nikolai A. Ognerubov✉, Roman V. Zelepukin

Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia

Abstract

Background. Currently, there are large-scale changes in providing medical care in the oncology profile, that are reflected in the regulatory legal acts of the Ministry of Health of Russia, which will come into force in 2022 and will guide the classification of medical organizations providing services, as well as the features of diagnosing diseases, and standards for equipping hospitals, departments and specialized offices. At the same time, the issues of features of a procedure for providing medical care outside the territory of patients' insurance remain unresolved.

Aim. To identify issues and prospects of the new procedure for providing care in the "oncology" profile outside the territory of patients' insurance using the analysis of the legal regulation established by orders of the Ministry of Health of Russia that are coming into force, and law-enforcement practice.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., канд. юрид. наук, зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592; Scopus ID: 6602859119

Зелепукин Роман Валерьевич – канд. юрид. наук, доц. каф. конституционного и международного права ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина». E-mail: lexcomplex@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0307-4385; SPIN-код: 1152-8939; Researcher ID: AAX-6885-2021

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Prof., Cand. Sci. (Law), Derzhavin Tambov State University. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN code: 3576-3592; Scopus ID: 6602859119

Roman V. Zelepukin – Cand. Sci. (Law), Derzhavin Tambov State University. E-mail: lexcomplex@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0307-4385; SPIN code: 1152-8939; Researcher ID: AAX-6885-2021

Materials and methods. The analysis of the sources of legal regulation of the procedure for providing medical care to cancer patients, which are coming into force in the near future, was carried out. The analysis with the formal legal method allowed us to identify the essence, content, and legal consequences of the implementation of the norms governing the relations under discussion.

Conclusion. The analysis of the prospects for the implementation of the new regulatory legal acts allowed us to formulate a series of proposals. First, it is recommended to provide informing patients and their relatives about the procedure for getting medical services outside the territory of their insurance. Secondly, it is proposed to ensure that medical organizations of the constituent entities of the Russian Federation and their officials are prohibited from restricting the patient's right to choose a doctor and a medical organization, such as refusing to issue a referral or misinformation about not having patient's right to independently seek medical help from a medical organization in another region. Third, the authors consider the practice of limiting the provision of medical care in the "oncology" profile in special federal centers by compiling lists of such organizations to be unreasonable and inappropriate. We also propose to create a unified specialized hospital stroke for the treatment of oncological diseases in the constituent entities of the Russian Federation and to establish the volume of medical care in the "oncology" profile in the constituent entities of the Russian Federation on the basis of medical organizations which participate in territorial compulsory health insurance programs, given real resources and the needs of medical services.

Key words: oncology, the procedure for providing medical care, territory of insurance, compulsory medical insurance

For citation: Ognerubov NA, Zelepukin RV. Organization of medical care in the oncology profile to patients outside the territory of their insurance in the context of changes in the regulatory rulemaking. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):986–990. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201269

Введение

Тема оказания медицинской помощи за пределами территории страхования развивается в условиях ряда факторов, которые следует учитывать и при рассмотрении вопроса о перспективах и рисках защиты прав и пациентов, и медицинских организаций.

Среди этих аспектов следует отметить:

- степень доверия к системе здравоохранения в регионе проживания (исходя из контекста общественного дискурса и опыта работы в субъектах РФ можно отметить, что в регионах распространено мнение о недостаточности квалификации, администрирования, диагностики в региональных онкологических учреждениях и организациях);
- недостаточность ресурсов в регионах (стоит подчеркнуть, что если материально-технические ресурсы стабильно развиваются и расширяются в регионах, то вопрос кадрового обеспечения остается на повестке дня, в том числе полноценной и квалифицированной работы на новом оборудовании);
- изменение нормативно-правовой регламентации и перспективы правоприменительной практики порядка оказания помощи при онкологических заболеваниях.

Так, 1 января 2022 г. вступают в силу новые правила оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях¹, уже вступили в силу изменения в порядке межтерриториальных расчетов в сфере обязательного медицинского страхования (ОМС²), а 1 сентября 2022 г. вступит в силу новый порядок оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология и гематология»³.

Столь масштабные изменения свидетельствуют о проведении реформы не только регламентации, но и в целом организации оказания медицинской помощи по профилю «онкология». Отдельные аспекты нормативно-правового регулирования и новых правил нашли отражение в научной литературе [1–3].

Однако происходящие изменения требуют дальнейшего обсуждения на уровне профессионального сообщества и выявления проблемных вопросов, риск возникновения которых может повлиять на защиту прав и законных интересов как пациентов, так и медицинских организаций. Особенно это актуально в условиях недостаточного внимания

к вопросам административно-правовой регламентации оказания медицинской помощи онкобольным.

Цель исследования – выявление проблем и перспектив нового порядка оказания помощи по профилю «онкология» за пределами страхования пациентов на основе анализа нормативно-правового регулирования, установленного нормами вступающих в силу приказов Минздрава России, и правоприменительной практики, проведения характеристики новых процессов и алгоритмов в порядке оказания помощи онкологическим больным, изучения изменений в порядке межтерриториальных расчетов, которые могут возникнуть в случае оказания медицинской помощи за пределами страхования.

Материалы и методы

В ходе изучения тенденций развития организации оказания медицинской помощи по профилю «онкология» пациентам за пределами территорий их страхования изучены нормативные правовые акты, регламентирующие порядок оказания помощи онкологическим больным как в настоящий момент, так и в первую очередь вступающие в силу в ближайшей перспективе. Изучена соответствующая правоприменительная практика. В качестве основного метода исследования был использован формально-юридический метод, который заключается в изучении содержания норм права и их правовых последствий в контексте предмета проводимой работы. Этот метод позволил установить сущность и содержание новых положений, регламентирующих порядок оказания медицинской помощи по профилю «онкология» пациентам за пределами территорий их страхования.

Результаты

Систему правовых актов, регламентирующих порядок оказания помощи онкологическим больным, в том числе за пределами территории проживания, составляют положения Конституции РФ, федеральных законов и ведомственных актов, в первую очередь актов регулятора.

На уровне положений Конституции РФ установлено право каждого на жизнь, охрану здоровья и медицинскую помощь. Медицинская помощь в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения оказывается гражданам бесплатно за счет средств соответствующего

¹Приказ Минздрава России от 19.02.2021 №116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» (вступает в силу 1 января 2022 г.). Режим доступа: www.pravo.gov.ru. 02.04.2021, №0001202104020002. Ссылка активна на: 08.11.2021.

²Приказ Минздрава России от 26.03.2021 №254н «О внесении изменений в Правила обязательного медицинского страхования, утвержденные приказом Минздрава России от 28.02.2019 №108н». Режим доступа: www.pravo.gov.ru. 22.04.2021, №0001202104220018. Ссылка активна на: 08.11.2021.

³Приказ Минздрава России от 05.02.2021 №55н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская онкология и гематология"» (вступает в силу 1 января 2022 г.). Режим доступа: www.pravo.gov.ru. 17.03.2021, №0001202103170044. Режим доступа: 08.11.2021.

бюджета, страховых взносов, других поступлений (ст. 41). Также Основным Законом установлен принцип социального государства и определено, что охрана здоровья гарантируется и обеспечивается государством (ст. 7).

В Федеральном законе «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»⁴ установлено право на выбор врача и медицинской организации. Предусмотрено, что порядок осуществления выбора определяется Минздравом России.

Кроме того, приказами Минздрава России определяются порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях, порядок выбора гражданином медицинской организации (за исключением случаев оказания скорой медицинской помощи) за пределами территории субъекта РФ, в котором проживает гражданин, при оказании ему медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также ряд других аспектов.

В этой несложной и очевидной схеме стоит подчеркнуть то, что положения законов и подзаконных актов не могут противоречить нормам, имеющим большую юридическую силу. Важно учитывать, что подзаконные акты не могут создавать новые обязанности для граждан, а только детализировать порядок деятельности учреждений здравоохранения для обеспечения здоровья граждан.

Сегодня действует Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», утвержденный Приказом Минздрава России от 15.11.2012 №915н. С 1 января будущего года будет действовать порядок, утвержденный Приказом Минздрава России от 19.02.2021 №116н.

Новый порядок устанавливает правила организации оказания медицинской помощи взрослым с онкологическими заболеваниями, а также с подозрением на них. Этот порядок регулирует этапы оказания медицинской помощи, организацию деятельности медицинских организаций и их структурных подразделений, а также стандарты оснащения и рекомендуемые штатные нормативы структурных подразделений медицинских организаций.

Есть и ряд других важных обстоятельств. Отметим, что теперь по ряду установленных случаев врач-онколог онкологического диспансера (онкологической больницы) или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения лечебной тактики организует проведение консультации или консилиума врачей. Согласно новому порядку при онкологических заболеваниях, входящих в рубрики C37, C38, C40, C41, C45–C49, C58, D39, C62, C69, C70, C72, C74 Международной классификации болезней 10-го пересмотра, а также соответствующих кодам Международной классификации болезней – онкология 3-го издания 8936, 906-909, 8247/3, 8013/3, 8240/3, 8244/3, 8246/3, 8249/3 консилиум может быть организован, в том числе с применением телемедицинских технологий, в федеральных медицинских организациях, подведомственных Минздраву России, оказывающих медицинскую помощь по профилю «онкология».

Также в соответствии с новым порядком все пациенты с подтвержденным онкологическим диагнозом должны быть зарегистрированы «онкорегистратором» – им является онкодиспансер или организация субъекта РФ, исполняющая функцию регистрации пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями, в том числе с применением Единой государственной информационной системы здравоохранения.

Вводится понятие маршрутизации, процесс и порядок которой обеспечиваются регионом. Так, порядок маршрутизации пациентов с онкологическими заболеваниями на

территории субъекта РФ в рамках реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи определяется органом государственной власти субъекта РФ в сфере охраны здоровья с учетом права граждан на выбор медицинской организации.

Важным моментом является требование к субъектам РФ закрепить региональными актами правила маршрутизации пациентов с онкологическими заболеваниями на территории субъекта РФ, которые должны включать перечень медицинских организаций и их структурных подразделений, в которые может быть направлен пациент для проведения диагностики и каждого вида лечения заболевания. Также субъекты РФ должны разработать и утвердить схему территориального закрепления медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь в стационарных условиях и в условиях дневного стационара пациентам с онкологическими заболеваниями.

Обсуждение

Порядок не устанавливает запретов и не ограничивает права граждан на выбор медицинской организации и врача. Согласно положениям нового порядка информация о возможности выбора медицинской организации с учетом выполнения условий оказания медицинской помощи, установленных территориальной программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, предоставляется пациенту лечащим врачом.

Следует отметить, что несоблюдение этой обязанности влечет за собой административную ответственность, предусмотренную ст. 6.30 КоАП РФ («Невыполнение обязанностей об информировании граждан о получении медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи»).

Специализированная, за исключением высокотехнологичной, медицинская помощь в медицинских организациях, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным порядком направления пациентов в медицинские и иные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи, предусмотренной в приложении к положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, а также в соответствии с порядком направления застрахованных лиц в медицинские организации, функции и полномочия учредителей в отношении которых осуществляют Правительство РФ или федеральные органы исполнительной власти, для оказания медицинской помощи в соответствии с едиными требованиями базовой программы ОМС.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к оказанию высокотехнологичной медицинской помощи направление в медицинскую организацию, оказывающую высокотехнологичную медицинскую помощь, осуществляется в соответствии с порядком организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением Единой государственной информационной системы здравоохранения.

Сложившаяся судебная практика заняла позицию медицинских организаций. Как правило, в таких спорах размеры требований о возмещении идут на десятки миллионов.

⁴Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в ред. от 02.06.2021). Собрание законодательства Российской Федерации. 2011, №48, ст. 6724.

Ссылки на номера дел на слайде, подробнее с ними можно ознакомиться в картотеке арбитражных дел⁵.

В таких спорах истец оказывал услуги на территории одного региона лицам, застрахованным в других субъектах РФ в рамках базовой программы ОМС, на основании включения в реестр медицинских организаций, осуществляющих деятельность в сфере ОМС, и лицензий на осуществление медицинской деятельности. Территориальный фонд субъекта РФ, на территории которого находится медицинская организация, понесенные расходы возмещать отказывается. В этих случаях суды исходили из того, что, согласно ч. 8 ст. 34 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»⁶, территориальный фонд по месту оказания медицинской помощи осуществляет расчеты за медицинскую помощь, оказанную застрахованным лицам за пределами территории субъекта РФ, в котором выдан полис ОМС, в объеме, установленном базовой программой ОМС. Исходя из этого плательщиком за медицинскую помощь, оказанную на территории одного субъекта РФ лицам, застрахованным в других субъектах РФ в рамках базовой программы ОМС, является территориальный фонд ОМС по месту оказания медицинской помощи. Кроме того, суды отмечают, что наличие договора между медицинской организацией и Фондом медицинского страхования при возмещении стоимости медицинских услуг, оказанных гражданам, застрахованным в других субъектах РФ, в качестве обязательного условия соответствующих отношений действующим законодательством не предусмотрено, у сторон имеется право на заключение такого договора, а не обязанность.

Несмотря на масштабные изменения порядка оказания помощи «онкологическим больным», следует признать, что положения, выработанные судебной практикой, сохраняют свое значение и смогут предопределять право на оказание медицинской помощи онкологическим больным за пределами территории проживания.

Отдельного внимания требует соблюдение факта доведения информации о порядке оказания помощи за пределами страхования. Учитывая, что новый порядок делает отдельный акцент на обязанности организаций информировать о возможности получения медицинской помощи в другом регионе, следует иметь в виду, что невыполнение этой обязанности влечет административную ответственность по ст. 6.30 КоАП РФ, о чем было сказано выше. Правовые риски для медицинских организаций в этой ситуации заключаются не только в перспективе наложения штрафа на сами учреждения и организации и их должностных лиц, но и во взыскании причиненного ущерба и вреда в гражданском судопроизводстве, где факт неинформирования, установленный в административном порядке, будет иметь преюдициальное значение, т.е. при наличии завершенного дела по ст. 6.30 КоАП РФ вопрос о взыскании ущерба будет решен «автоматически». Для предотвращения таких случаев в дополнение к этой рекомендации можно расширить предложение о размещении в медицинских организациях стендов с информацией о порядке получения медицинской помощи по направлению «онкология» вне территории проживания, т.е. в другом субъекте РФ.

Заключение

Проблема реализации права на выбор медицинской организации непосредственно связана со сложностями

существующей практики системы ОМС в возмещении затрат на проведение медицинской помощи гражданам, проживающим на территории другого региона. Несмотря на то, что порядок и последствия межтерриториальных расчетов связаны с законными интересами медицинских организаций и системы ОМС, осуществление самих расчетов, установление их оснований стали серьезными административными барьерами в оказании медицинской помощи по направлению «онкология» для рядовых граждан вне территории страхования пациента.

Исходя из перспектив реализации нового порядка, изменения межтерриториальных расчетов и иных аспектов тенденций развития оказания медицинской помощи по направлению «онкология», в качестве выводов нами выдвигаются следующие предложения:

- рекомендовать врачам обеспечивать информирование пациентов и их родственников о порядке получения медицинских услуг за пределами территории страхования, предоставляя реализацию и обеспечивая право граждан на выбор врача и медицинской организации;
- обеспечить запрет медицинским организациям субъектов РФ и их должностным лицам ограничивать право пациента на выбор врача и медицинской организации, что может происходить путем отказа в выдаче направления и дезинформации об отсутствии права пациента на самостоятельное обращение за медицинской помощью в медицинскую организацию другого региона;
- признать необоснованной и нецелесообразной практику ограничения направлений оказания медицинской помощи по направлению «онкология» в специальных федеральных центрах путем составления списков таких организаций;
- создать единый специализированный коечный фонд для лечения онкологических заболеваний в субъектах РФ;
- определить объем оказания медицинской помощи по направлению «онкология» в субъектах РФ на базе медицинских организаций, участвующих в территориальных программах ОМС, исходя из реальных ресурсов и потребностей медицинского обслуживания населения.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE; Н.А. Огнерубов – автор идеи, разрабатывал основную гипотезу, осуществлял поиск литературных источников, участвовал в анализе полученных данных и синтезе выводов, сформулировал итоговую редакцию результатов исследования и выводов; Р.В. Зелепукин – осуществлял сбор и анализ нормативных правовых актов, правоприменительной практики, разрабатывал и апробировал исследовательский инструментарий, разработал первичную редакцию результатов исследования и выводов.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. N.A. Ognerubov – the author of the idea, developed

⁵См., например: Решение Арбитражного суда г. Москвы от 22.09.2014 по делу №А40-113896/2014. Режим доступа: https://kad.arbitr.ru/Document/Pdf/183f2627-81dc-4120-a406-249c18b57ad7/bf18de5e-3fc4-40da-b942-9b3dde7cce8d/A40-113896-2014_20140922_Reshenija_i_postanovlenija.pdf?isAddStamp=True. Ссылка активна на 08.11.2021. Постановление Арбитражного суда Северо-Западного округа от 29.07.2021 по делу №А56-91950/2020. Режим доступа: https://kad.arbitr.ru/Document/Pdf/8582eada-5ea8-4f9f-88fb-e8644d9236bc/6894d1e8-04ad-4bd0-af18-8778b2887722/A56-91950-2020_20210729_Postanovlenie_kassacionnoj_instancii.pdf?isAddStamp=True. Ссылка активна на 08.11.2021.

⁶Федеральный закон от 29.11.2010 №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (в ред. от 24.02.2021). Собрание законодательства Российской Федерации. 2010, №49, ст. 6422.

the main hypothesis, searched for literary sources, participated in the analysis of the data obtained and the synthesis of conclusions, formulated the final version of the research results and conclusions; R.V. Zelepukin – collected and analyzed regulatory legal acts, law enforcement practice, developed and tested research tools, developed the primary version of the research results and conclusions.

Литература/References

1. Габай П.Г., Дронова С.А. Новый порядок по детской онкологии и гематологии: слишком много вопросов. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(4):327-32 [Gabay PG, Dronova SA. New Procedures in Pediatric Oncology and Hematology: Too Many Questions. *Current Pediatrics*. 2021;20(4):327-32 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v20i4.2290
2. Решетников А.В., Гевандова М.Г., Присяжная Н.В. Особенности нормативно-правового регулирования оказания онкологической помощи детям в России и за рубежом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;2:412-6 [Reshetnikov AV, Gevandova MG, Prisyazhnaya NV. Osobennosti normativno-pravovogo regulirovaniya okazaniya onkologicheskoi pomoshchi detyam v Rossii i za rubezhom. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2019;2:412-6 (in Russian)].
3. Тишкина С.Н., Мацкевич В.Е., Ледовских Ю.А., и др. Нормативно-правовое регулирование обеспечения оказания медицинской помощи по профилю «онкология». *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;3:304-15 [Tishkina SN, Matskevich VE, Ledovskikh YuA, et al. Normativno-pravovoe regulirovanie obespecheniya okazaniya meditsinskoi pomoshchi po pro-filyu "onkologiya". *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2020;3:304-15 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

COVID-19: долгосрочные последствия для здоровья

К.Р. Бадалян, Э.Ю. Соловьева✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В последнее время появилось несколько наблюдений, демонстрирующих наличие остаточных симптомов у пациентов с COVID-19, находящихся в стадии выздоровления после острой фазы заболевания. В патогенезе постковидного синдрома ведущую роль играет энергетический дисбаланс. Выбор препарата метаболической цитопroteкции, обладающего противоастенической активностью, будет определяющим для дальнейшей тактики ведения пациента не только в стационаре, но и в течение всего дальнейшего периода восстановления после перенесенной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, цитопroteкция, мельдоний

Для цитирования: Бадалян К.Р., Соловьева Э.Ю. COVID-19: долгосрочные последствия для здоровья. Consilium Medicum. 2021;23(12):993–999. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201347

REVIEW

COVID-19: long-term health impacts

Karine R. Badalyan, Ella Iu. Solovyeva✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Several studies have recently been conducted showing persistent COVID-19 symptoms in patients recovering after the acute phase of the disease. Energy imbalance plays a leading role in the pathogenesis of post-COVID syndrome. The choice of a metabolic cytoprotection drug with anti-asthenic activity will be decisive for the further tactics of managing the patient not only in the hospital, but also during the entire further period of recovery after the infection.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, cytoprotection, Meldonium

For citation: Badalyan KR, Solovyeva Elu. COVID-19: long-term health impacts. Consilium Medicum. 2021;23(12):993–999. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201347

Пандемия SARS-CoV-2 (COVID-19) началась в Китае в 2019 г. и быстро распространилась по всему миру, оказывая огромное влияние на здравоохранение и экономику, затронув и социальную сторону жизни каждого человека [1]. Неопределенность в отношении пути, продолжительности, масштабов и последствий пандемии может привести к глобальной рецессии, сроки которой в настоящее время определить не представляется возможным. Однако не вызывает сомнений тот факт, что ни одна страна не избежит ее последствий [1].

Течение болезни может проявляться лихорадкой или ознобом, кашлем, одышкой или затрудненным дыханием, повышенной утомляемостью, болями в мышцах или теле, головной болью (ГБ), потерей вкуса или запаха, болью в горле, заложенностью носа, тошнотой или рвотой и диареей [1–3]. Тяжелое течение COVID-19, требующее госпитализации, может включать острый респираторный дистресс-синдром [4], острое сосудистое поражение сердца и/или головного мозга (ГМ), шок и полиорганную недостаточность [5].

В последнее время появилось несколько наблюдений, демонстрирующих наличие остаточных симптомов у значительного числа пациентов с COVID-19, находящихся в стадии выздоровления после острой фазы заболевания [6, 7]. Согласно британскому исследованию симптомов

COVID-19 около 10% пациентов с положительным результатом на наличие вируса продолжают болеть более 3 нед, а меньший процент – в течение месяцев и более [6]. Четкого определения данное состояние не имеет. Иногда говорят о «пост-COVID-синдроме», «длительном COVID-синдроме» или «подостром COVID-19-синдроме» [7].

Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) Великобритании определяет пост-COVID-синдром (post-COVID-syndrome – PCS) как «признаки и симптомы, которые продолжают или развиваются после острого COVID-19». Это включает в себя как продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 нед после первоначального заражения), так и синдром, сохраняющийся после COVID-19 – PCS (12 нед и более) [8].

Подробно описаны эпидемиологические и клинические проявления, патогенез и осложнения у пациентов с COVID-19 в острой фазе [9]. Предполагается, что патогенез, лежащий в основе PCS, также связан с цитокиновым механизмом, однако до сих пор остается в значительной степени неясным.

Частота PCS у лиц с положительным результатом на вирус SARS-CoV-2, получавших лечение в амбулаторных условиях или дома, составляет от 10 до 35% [10], тогда как для госпитализированных пациентов частота PCS может

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Соловьева Элла Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. НИЛ биомедицинских исследований в неврологии. E-mail: ellasolovieva@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1256-2695

Бадалян Карине Рубеновна – канд. мед. наук, зав. учебной частью ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kalliroya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2820-6399

✉ **Ella Iu. Solovyeva** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ellasolovieva@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1256-2695

Karine R. Badalyan – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kalliroya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2820-6399

составлять почти 80% [11]. Причем симптомы данного синдрома у госпитализированных пациентов сохраняются от 8 нед и более, в то время как у лиц, получавших лечение на амбулаторном этапе, PCS может наблюдаться в течение более 4 нед [11]. Распространенность PCS не ограничивается пациентами с тяжелым течением острого COVID-19: симптомы острого заболевания у пациентов с развившимся впоследствии PCS в основном были легкие, со временем выраженность их уменьшалась [12]. Также были отмечены случаи обонятельной и вкусовой дисфункции у лиц с бессимптомным течением SARS-CoV-2 [13].

Высокая частота пациентов, находящихся на амбулаторном лечении после острого COVID-19, объясняется широким спектром симптомов и состояний [11]. Длительные жалобы могут быть связаны с остаточным воспалением во время фазы выздоровления, повреждением органов, неспецифическими эффектами длительной вентиляции, длительной госпитализацией, социальной изоляцией [14].

Утомляемость является наиболее частой жалобой пациентов с PCS и составляет по разным наблюдениям 17,5–72% случаев, при этом второй наиболее распространенной жалобой является одышка с частотой от 10 до 40%.

Утомляемость определяется как изнурительное, непроходящее характерное чувство физической и психической усталости или истощения при недостатке энергии, мышечной слабости, замедленных реакциях, сонливости и дефиците концентрации внимания [15].

Длительная утомляемость после инфекций может быть следствием биологических, поведенческих факторов и факторов окружающей среды [16]. Основные симптомы, связанные с этим состоянием, коррелируют с мышечной утомляемостью, ломотой и болью. Тем не менее аномалии центральной нервной системы, включая нарушения сна, депрессию, тревогу и эмоциональную лабильность, встречаются также достаточно часто. Подобные механизмы можно предположить и для COVID-19, при котором неврологические, иммунологические и респираторные дисфункции могут в конечном итоге вызвать утомляемость [17]. Литературные данные сходятся на предположении, что утомляемость – это многогранное явление, в которое входят как когнитивные, так и нервно-мышечные аспекты.

Так, в исследовании С. Huang и соавт., которые описали последствия COVID-19 через 6 мес после появления симптомов у пациентов, госпитализированных во время острой фазы заболевания, сообщалось, что у большинства (76%) пациентов в той или иной степени наблюдались различные симптомы, при этом наиболее частыми были повышенная утомляемость и мышечная слабость (63%), проблемы со сном (26%) и тревожность (23%) [18].

J Logue и соавт. [19] изучили последствия SARS-CoV-2 со средним периодом наблюдения 169 дней. В качестве наиболее частых симптомов также отмечались утомляемость (14%), потеря обоняния и вкуса (14%) и «туман в голове» (2%), который определялся как симптомокомплекс, включающий проблемы с концентрацией внимания, невозможность сосредоточиться, спутанность мыслей.

Данные 5-месячного наблюдения отдаленных неврологических проявлений, связанных с COVID-19, проведенного группой исследователей во главе с Е. Graham [20], продемонстрировали высокую распространенность повышенной утомляемости (85%) и «тумана в голове» (81%), а также ГБ (68%), онемения и/или покалывания (60%), дисгевзии (59%), аносмии (55%), миалгии (55%) и тревоги (47%).

В большом метаанализе более чем 14 тыс. пациентов продемонстрирована высокая распространенность ГБ – 10,1% (95% доверительный интервал 8,76–11,49) – у пациентов с COVID-19 [3]. ГБ также называлась в качестве раннего симптома COVID-19 и могла возникать как изолированный симптом заболевания [21]. В ряде исследований распространенность ГБ составляла от 2 до 15% [22, 23].

Одной из распространенных жалоб, встречающихся на амбулаторном приеме пациентов с последствиями новой коронавирусной инфекции, является снижение концентрации внимания и нарушения памяти. Так, в когортном наблюдении в течение 1 года за 717 пациентами с перенесенным COVID-19 [24] сообщалось о 36% распространенности когнитивных нарушений той или иной степени выраженности.

По результатам нейропсихологических данных пациентов с когнитивным дефицитом, перенесших COVID-19 [25], выявлено, что по сравнению с острой фазой заболевания поражается исполнительная функция. Показатели МоСА-теста в среднем были близки к нижней границе нормы, но были ниже контрольной группы.

В работе F. Crunfli и соавт. [26] выявлено, что гипометаболизм в лобной области коррелирует с впервые возникшими когнитивными нарушениями у пациентов, перенесших COVID-19. Согласно полученным данным тревога и когнитивные нарушения отмечались у 28–56% выздоравливающих пациентов с COVID-19 с легкими респираторными симптомами и связаны с изменением толщины коры ГМ. Используя независимую когорту, авторы обнаружили гипопатологические признаки повреждения мозга у 25% людей, умерших от COVID-19. Во всех исследованных пораженных тканях ГМ обнаружены очаги инфекции и репликации SARS-CoV-2, особенно подвержены данному процессу астроциты. В астроцитах, инфицированных SARS-CoV-2, выявлены изменения в энергетическом метаболизме и ключевых белках и метаболитах, используемых для подпитки нейронов, а также в биогенезе нейротрансмиттеров. Более того, вирус способствует развитию механизма, который снижает жизнеспособность нейронов. Эти данные подтверждают схожие модели, в которых SARS-CoV-2 достигает мозга, заражает астроциты и, как следствие, приводит к гибели или дисфункции нейронов [27]. Эти дерегулируемые процессы также могут способствовать структурным и функциональным изменениям, наблюдаемым в мозге пациентов с COVID-19.

Пациенты с PCS демонстрировали гипометаболизм в различных областях мозга: лобно-височной, подкорковых областях, мозжечке [28, 29]. Так, в работе К. Duan и соавт. [28] благодаря возможностям нейровизуализации провели одномоментный воксельный морфометрический анализ для выявления изменений толщины коры ГМ 120 неврологических пациентов, перенесших COVID-19. У этих пациентов по сравнению с группой контроля (соответствующей основной по полу, возрасту и коморбидной патологии) был выявлен более низкий объем серого вещества в верхней/медиальной/средней лобной извилине, что коррелировало с более высоким уровнем инвалидности (модифицированная шкала Рэнкина) как при выписке, так и при последующем наблюдении через 6 мес. У пациентов с аффективными нарушениями обнаружено снижение толщины серого вещества в верхней/средней лобной извилине по сравнению с пациентами группы контроля. При этом значимых изменений в других областях ГМ не получено, тогда как 18F-FDG-PET-анализ продемонстрировал широко распространенный гипометаболизм в церебральных областях, включая лобную кору, островные и подкорковые области, наблюдаемые и через полгода после постановки диагноза COVID-19 [29].

Системное воспаление, а также нейровоспалительные изменения связаны с массивным увеличением провоспалительных молекул мозга, нейроглиальной реактивностью, измененным нейрохимическим ландшафтом и патологическим ремоделированием нейронных сетей. Эти органические изменения, возникающие в сочетании со стрессовым влиянием окружающей среды в условиях пандемии, способствуют психоневрологическим патологиям, включая большое депрессивное и биполярное расстройство, различные пси-

хозы, обсессивно-компульсивное расстройство и посттравматический стресс. Нейропсихиатрические последствия COVID-19 представляют собой серьезную клиническую проблему, которую необходимо учитывать при разработке будущих комплексных методов лечения.

Клинические признаки стрессовых расстройств включают различные проявления, такие как развитие навязчивых идей и компульсий, снижение социальной активности, трудности с концентрацией внимания, агрессия, раздражительность, употребление психоактивных веществ и когнитивный дефицит [30]. Посттравматическое стрессовое расстройство, которое относится к категории психических состояний, вызванных травмой или другими стрессовыми факторами, может возникнуть после выздоровления от опасного для жизни заболевания, включая COVID-19; как показали недавние исследования, показатель распространенности может достигать 20% [31].

В работе М. Taquet и соавт. [32] оценили диагностическую частоту неврологических и психиатрических исходов в первичной когорте в течение 6 мес после постановки диагноза COVID-19. Авторы изучали вероятность основных неврологических и психиатрических исходов у пациентов с диагнозом COVID-19 по сравнению с подобранными когортами, у которых диагностированы другие инфекции дыхательных путей и грипп. Большинство диагностических категорий чаще встречалось у пациентов с COVID-19.

Таким образом, как и в случае с неврологическими исходами, психиатрические последствия COVID-19 кажутся широко распространенными и сохраняются до 6 мес, а вероятно, и дольше. По сравнению с неврологическими расстройствами общие психические расстройства (расстройства настроения и тревожные расстройства) показали более слабую связь с маркерами тяжести COVID-19 с точки зрения заболеваемости или относительного риска. Это может указывать на то, что их возникновение является не прямым проявлением болезни, а его последствиями [33, 34].

Примерно 1/3 пациентов сообщают о сенсорных изменениях. Наиболее частыми симптомами PCS были потеря обоняния или изменение вкуса и запаха. Эти симптомы очень характерны для вируса SARS-CoV-2, и с момента I фазы пандемии они считались симптомами, тесно связанными с этим заболеванием. В некоторых исследованиях сообщалось, что распространенность обонятельных и вкусовых изменений во время острой фазы составляла 85,6 и 88,0% соответственно [35].

Восстановление обонятельной и вкусовой дисфункции может длиться более 1 мес после начала потери запаха и вкуса [13, 36] и может затронуть до 11 и 9% пациентов через 6 мес после выписки из больницы соответственно [22]. Ни пол, ни возраст не отмечались в качестве предикторов исхода дизосмии [13]. Механизм, благодаря которому SARS-CoV-2 вызывает обонятельную дисфункцию, может быть связан с частичной потерей нейронов обонятельных рецепторов в обонятельном эпителии и клетках, которые экспрессируют 2 известных белка, используемых SARS-CoV-2 для заражения клеток человека (ACE2 и TPRSS2) на периферическом уровне.

Среди проявлений PCS встречаются и достаточно редкие неврологические осложнения, такие как цереброваскулярные расстройства (например, ишемический инсульт, церебральный васкулит и кровоизлияние), энцефалит, эпилепсия. Сообщалось также о случаях синдрома опсиклонуса-миоклонуса, постинфекционного неврологического осложнения COVID-19, которое может быть связано с иммуноопосредованным механизмом [22]. Осведомленность о возможности такого расстройства и знакомство с его клинической картиной может помочь в более точном диагнозе и правильном выборе соответствующей иммунотерапии [37].

Однако тяжелые неврологические состояния встречаются редко и обычно косвенно связаны с механизмами

системного воспаления и постинфекционного аутоиммунного ответа [38].

М. Fotuhi и соавт. [39] описали нейробиологию SARS-CoV-2, предположив, что повреждение периферической нервной системы имеет многофакторную причину, происходящую как от вирусспецифического нейротропизма, так и от цитокинового шторма после связывания SARS-CoV-2 с рецептором ACE2. В литературе также сообщается о случаях заболевания Гийена-Барре, связанного с COVID-19 [40]. Обзор L. Trujillo Gittermann и соавт. [41] демонстрирует сильную связь между двумя патологиями, но не подтверждает причинно-следственную связь.

Об остром поперечном миелите также сообщалось как об осложнении после COVID-19. Заболевание характеризуется острым воспалительным процессом спинного мозга, который можно разделить на этиологически различные группы. Миелит с подозрением на аутоиммунную основу – наиболее частая форма. Миелит обычно возникает как пост- или параинфекционное состояние в результате иммунологического процесса, нацеленного на периферическую нервную систему, и последующий вирусный воспалительный процесс может привести к гибели нейронов или поражению спинного тракта [38].

Разнообразие симптомов, затрагивающих разные органы, сложность проявления и клинического течения, а также непредсказуемость развития диктуют необходимость более пристального изучения PCS. Особое внимание следует уделять лицам, перенесшим инфекцию COVID-19 в возрасте от 47 до 58 лет [24]. Последующее наблюдение за пациентами с COVID-19 должно осуществляться с использованием мультидисциплинарного подхода, потому что у большинства пациентов, по-видимому, присутствует как минимум 1 симптом, который варьирует от респираторного поражения до неврологических осложнений.

И если временные протоколы ведения пациентов с COVID-19 в острой фазе выходят по мере поступления новых данных о вирусе SARS-CoV-2 и включают в себя основные принципы, основанные на опыте лечения и реабилитации пациентов в острой фазе заболевания, то доказанных методов лечения PCS на сегодняшний день не существует. Мы только в самом начале пути понимания структуры данного заболевания, поэтому на сегодняшний день основные подходы к лечению являются симптоматическими и основываются на имеющихся доказательствах и рекомендациях по лечению синдромов, составляющих клиническую картину PCS.

Следует подчеркнуть, что в зоне особого риска развития тяжелых осложнений коронавирусной инфекции находятся лица пожилого возраста и пациенты с хроническими сердечно-сосудистыми (ССЗ) и цереброваскулярными заболеваниями. Важно учесть, что ведение таких больных в условиях перенесенной инфекции COVID-19 требует строгого соблюдения режима применения всех препаратов, стабилизирующих течение кардио- и цереброваскулярной патологии. Исходя из того, что коморбидный пациент подвержен высокому риску полипрагмазии со стороны лечащего врача, а также того факта, что основная нагрузка на ведение больных с хронической сосудистой патологией, перенесших COVID-19, ложится на амбулаторное звено здравоохранения, необходима выработка оптимальных терапевтических стратегий для лечения данной категории больных.

На практике подход к ведению «сосудистого» больного в постковидный период подразумевает применение нейрометаболических препаратов, способных ограничить проявления постковидных астенических, когнитивных и других нарушений. Понятие «метаболическая терапия» объединяет препараты с различным механизмом действия, применение которых обеспечивает энергетический метаболизм клетки путем фармакологического управления в ней

процессами образования аденозинтрифосфата. Учитывая высокую опасность накопления недоокисленных жирных кислот (ЖК) в условиях клеточной гипоксии, при лечении сосудистых заболеваний широко используются препараты, которые в условиях недостаточного кровоснабжения были бы способны переключить производство энергии с β -окисления жиров на гликолиз, при котором значительно уменьшается потребление кислорода.

В результате поиска таких препаратов был создан новый класс лекарственных средств – парциальные ингибиторы окисления ЖК. По признанию Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, это единственный новый класс антиангинальных лекарственных средств, созданных за последние 30 лет, его наиболее известные представители – ранолозин, триметазидин, мельдоний. Эти препараты либо тормозят скорость окисления ЖК внутри митохондрий (триметазидин), либо, уменьшая количество карнитина, ограничивают транспорт ЖК через мембраны (международное непатентованное наименование – мельдоний – Милдронат®). Важным при этом является тот факт, что мельдоний дигидрат оказывает селективное действие именно на ишемизированную зону тканей сердца и мозга, практически не влияя на незатронутые ишемией участки, что дает возможность избежать эффекта обкрадывания [42]. Длительное время Милдронат® используется для лечения ишемии миокарда и ГМ. Клинические кардиопротективные эффекты достаточно хорошо изучены при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Доказана и востребована в клинической практике его антиангинальная активность. Широко применяется мельдоний и в неврологической практике. Выраженное нейропротекторное действие мельдония продемонстрировано при его использовании в комплексном лечении острого периода ишемического инсульта и при хронической дисциркуляторной энцефалопатии, когда препарат улучшал нейродинамические и регуляторные функции мозга. У пациентов с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения, обусловленными артериальной гипертонией и атеросклерозом, лечение Милдронатом способствовало уменьшению выраженности вестибуломозжечкового синдрома, астенического синдрома, нормализации эмоционального состояния, повышению уровня психического и физического здоровья, улучшению когнитивных функций: увеличению темпа психической деятельности, повышению показателей кратковременной и оперативной памяти [43, 44].

Наибольшее количество исследований и публикаций посвящено эффектам и результатам лечения Милдронатом ишемических поражений мозга, связанным с комплексным действием Милдроната на ряд патогенетических факторов, определяющих гибель клеток мозга при ишемии. Выделяют 2 основных пути влияния Милдроната на нервную систему, которые реализуются несколькими параллельными механизмами:

- 1) улучшение мозгового кровообращения и устранение влияния факторов риска;
- 2) защита нейронов и стимуляция нейромодулирования.

В недавно завершившемся исследовании по оценке применения препарата Милдронат® как корректора метаболизма у пациентов с коронавирусной пневмонией и ХСН показано его комплексное влияние не только на улучшение параметров метаболизма, системы гемостаза, клинических проявлений ХСН, но и уменьшение выраженности симптомов, связанных в первую очередь с тяжелой постинфекционной астенией [45]. В это открытое краткосрочное исследование отобраны 77 человек с пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией, и патологией сердца; из них 59 человек получали в качестве метаболической поддержки Милдронат®, у 18 аналогичных коморбидных пациентов применялась только стандартная терапия. Помимо стан-

дартных исследований пациентам выполнялась оценка уровней С-реактивного белка (СРБ), D-димера, креатинина, лактатдегидрогеназы на 1-й день госпитализации и при выписке. Оценивались сроки госпитализации, динамика симптомов ССЗ по шкале оценки клинического состояния больного с ХСН (ШОКС), выраженность астении по шкале MFI-20, качество жизни по шкале EQ-5D.

По результатам исследования статистически достоверно выявлены: сокращение сроков госпитализации в группе препарата Милдронат® по сравнению с контрольной группой, снижение уровня СРБ и D-димера к моменту выписки. Результаты оценки по шкалам ШОКС, MFI-20, EQ-5D не показали статистически достоверных различий между пациентами в группах во время госпитализации, однако через 3 мес в группе препарата Милдронат® отмечалось значительное улучшение качества жизни ($p \leq 0,01$), снижение клинических проявлений ХСН по шкале ШОКС ($p \leq 0,01$), а также проявлений астении ($p \leq 0,01$).

По мнению авторов исследования, применение препарата Милдронат® у пациентов с хроническими ССЗ и присоединившейся коронавирусной инфекцией можно считать оптимальной терапевтической стратегией, влияющей не только на улучшение показателей сердечно-сосудистой системы, но и параметры самочувствия в сочетании с профилактикой постинфекционных осложнений.

Поскольку наиболее частыми осложнениями любой инфекции становятся обострения и декомпенсация имеющихся хронических ССЗ и цереброваскулярных заболеваний, развитие пневмонии, полиорганной недостаточности, а уже после выздоровления – появление тяжелой постинфекционной астении, можно считать, что момент выбора препарата метаболической цитопротекции, обладающего противоастенической активностью, будет определяющим для дальнейшей тактики ведения пациента не только в стационаре, но и в течение всего дальнейшего периода восстановления после перенесенной инфекции [46].

Учитывая, что в патогенезе постковидных астенических и когнитивных расстройств ведущую роль играет энергетический дисбаланс, который развивается вследствие патологического процесса, связанного с ишемией, гипоксией или инфекционной интоксикацией, логично предположить, что именно метаболическая терапия должна быть эффективной для компенсации большинства возникших нарушений.

В качестве клинического примера приводим следующий случай. Пациентка С., 48 лет, обратилась к участковому врачу по месту жительства с жалобами на повышенную утомляемость, головокружение, периодические ГБ, боли в мышцах. Выраженное изменение обоняния по типу паросмии. Нарушение сна, психоэмоциональная лабильность, снижение работоспособности в виде невозможности сконцентрировать внимание, быстро выполнять привычный объем работы. Из анамнеза известно, что 3,5 мес назад пациентка выписана из инфекционной больницы, где находилась в течение 7 дней с диагнозом: Основной: U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов). Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (полимеразная цепная реакция 0026451348 от 06.04.2021). Осложнение основного диагноза: J12.8 Другая вирусная пневмония. Внебольничная двусторонняя вирусная пневмония, КТ-2, ДН 1 ст.

Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями: наблюдение терапевтом по месту жительства. Обильное теплое питье. Избегать контактов с респираторной инфекцией. Отвод от вакцинации на 1 мес. Цефуроксим (Зиннат) 250 мг 2 раза в день внутрь – 5 дней. Дипиридамол (Курантил) 25 мг 1 таблетка 3 раза в день – 4 нед. Ривароксабан (Ксарелто) 10 мг 1 раз в день или апиксабан (Эликвис) 2,5 мг 2 раза в день внутрь – 30 дней

под контролем коагулограммы. Ингаляции с будесонидом (Пульмикорт) 1000 мкг через компрессорный небулайзер 2 раза в день – 5 дней. Миртол (Респерио Миртол форте) 1 таблетка 3 раза в день внутрь – 7 дней. Омепразол 20 мг 2 раза в день внутрь – 14 дней. Бисопролол (Конкор) 2,5 мг 1 раз в день утром внутрь – длительно, под контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС). Контроль электрокардиограммы 1 раз в год. Контроль компьютерной томографии легких в динамике через 4 нед. Контроль лабораторных показателей (клинический анализ крови, клинический анализ мочи, СРБ, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, γ -глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, глюкоза, коагулограмма) через 1 нед. Анализ крови на антитела к COVID-19 по месту жительства через 3–4 нед. Через 2 нед после выписки – витамин D₃ масляный раствор (колекальциферол) – 2000 МЕ ежедневно утром – до апреля. Санаторно-курортное лечение в учреждениях с профилем для заболеваний бронхолегочной системы.

Осмотр терапевта в поликлинике: рост/длина тела: 164 см, масса тела: 70 кг. Температура: 35,6°C. Индекс массы тела: 26 кг/м². Площадь поверхности тела 1,79 м². Общее состояние: средней тяжести. Сознание: ясное. Конституция: нормостеническая. Цвет кожных покровов: бледно-розовый. Тургор: сохранен. Цианоз: отсутствует. Наличие отеков: отсутствуют. Размеры лимфатических узлов: не увеличены. Слизистая полости рта и ротоглотки: чистая. Мышечный тонус: в норме, движения суставов: в полном объеме. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений: 21 в 1 мин. SpO₂: 97%. Одышки нет (по шкале выраженности mMRC).

Артериальное давление 125/80 мм рт. ст. в положении лежа, 95/60 мм рт. ст. в положении сидя. ЧСС 108 уд/мин. Наполнение пульса: умеренного наполнения. По внутренним органам – без особенностей. Лабораторные анализы (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови), результаты рентгенографии органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и органов малого таза – без особенностей. Электрокардиограмма: интервал PQ 0,14 с, длительность QRS 0,08 с, интервал QTc 0,41 с. Заключение: ритм синусовый, ЧСС 100 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Синусовая тахикардия.

Пациентке назначено: продолжить бисопролол (Конкор) 2,5 мг 1 раз в день утром внутрь – длительно, под контролем ЧСС; витамин D₃ (колекальциферол) – 2000 МЕ ежедневно 3 мес; рекомендована консультация невролога.

Осмотр невролога: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Черепно-мозговые нервы интактны. Тонус и сила мышц конечностей не изменены, сухожильный рефлекс Д=С, патологических рефлексов нет. Нарушений поверхностной, глубокой и сложных видов чувствительности не отмечается. Пальпация мышц безболезненная, явления красного дермографизма. Координаторные пробы выполняет четко. Легкая неустойчивость в пробе Ромберга. Нарушений мочеиспускания нет. Речь не нарушена. Признаки клинически выраженной тревоги (12 баллов по шкале HADS). Диссомния. Признаки вегетативной дисфункции. Астенический синдром по результатам субъективной шкалы астении MFI-20: 16 баллов по шкале «Общая астения», 13 баллов по шкале «Пониженная активность», 14 баллов по шкале «Физическая астения», 15 баллов по шкале «Психическая астения». Нарушение когнитивной функции по результатам MoCA-теста (25 баллов).

Заключение невролога: U09.9. PCS. Астенический синдром. Диссомния. Психовегетативный синдром. Умеренное когнитивное расстройство.

Рекомендации: добавить в лечение Милдронат (мельдоний) по 500 мг внутривенно капельно в условиях дневного стационара поликлиники №14, с последующим переходом

на пероральную форму по 500 мг 2 раза в день в течение 8–10 нед, тофизопам (Грандаксин) по 50 мг 3 раза в сутки 1 мес, доксиламин (Донормил) по 7,5 мг внутрь перед сном в течение 1 мес. Обонятельный тренинг с 4 видами эфирных масел 5–7 раз в день.

При повторной консультации невролога через 1 мес пациентка отметила существенное улучшение состояния: наладился сон, уменьшились проявления тревоги (8 баллов по шкале HADS), беспокойства, чувства разбитости, усталости, практически перестали беспокоить ГБ, исчезли мышечные боли (MFI-20: 10 баллов по шкале «Общая астения», 9 баллов по шкале «Пониженная активность», 9 баллов по шкале «Физическая астения», 11 баллов по шкале «Психическая астения»), пациентка даже возобновила занятия в спортивном зале. При этом сохранялись жалобы на некоторые проблемы памяти, концентрации внимания (26 баллов по MoCA-тесту), нарушения обоняния по типу паросмии.

Рекомендовано продолжить лечение Милдронатом по 500 мг внутрь 2 раза в день, завершить лечение Грандаксином, добавить в терапию мелатонин 3 мг за 30 мин до сна, холина альфосцерат внутрь по 400 мг 3 раза в день (последний прием – до 16:00) в течение 8 нед, консультация оториноларинголога (для рекомендации интраназального использования раствора дексаметазона).

Контрольный осмотр пациентки через 2 мес выявил выраженный регресс астенических, когнитивных, диссомнических, психоветегативных (ортостатических, тревожных) проявлений. Больная отметила существенное улучшение мыслительных процессов (28 баллов по MoCA-тесту): стала более собранной, активной, быстрее запоминать полученную информацию, сосредотачиваться на поставленной задаче, легко переключаться на другие виды интеллектуальной деятельности, легко засыпает, ночные пробуждения беспокоят редко, активно посещает фитнес-тренировки. Нарушения обоняния совсем не исчезли, но трансформировались из паросмии в гипоосмию после назначения курса дексаметазона в спрее (интраназально).

В заключение хочется отметить, что нам еще многое неизвестно о том, как COVID-19 повлияет на людей с течением времени и почему некоторые симптомы в конечном итоге улучшаются у одних людей и могут длиться дольше у других. Но исследования продолжаются. Более того, многие крупные медицинские центры открывают специализированные учреждения для оказания помощи людям со стойкими симптомами или связанными с ними заболеваниями после выздоровления от COVID-19. Важно помнить, что большинство людей, заболевших COVID-19, быстро выздоравливают. Но потенциально долгосрочные проблемы, связанные с COVID-19, делают еще более важным сокращение распространения вируса, чему может способствовать соблюдение мер предосторожности, которые включают вакцинацию/ревакцинацию, ношение масок, социальное дистанцирование, избегание скопления людей и поддержание чистоты рук.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141–54. DOI:10.1038/s41579-020-00459-7
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19:767–83. DOI:10.1016/S1474-4422(20)30221-0
- Fernandez-de-las-Penas C, Gomez-Mayordomo V, Cuadrado ML, et al. The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: A case-control study. *Cephalalgia*. 2021;41(13):1332–41.
- Machado C, Gutierrez JV. Brainstem Dysfunction in SARS-COV2 Infection Can Be a Potential Cause of Respiratory Distress. *Preprints*. 2020:2020040330. DOI:10.20944/preprints202004.0330.v1
- Haidar MA, Shakkour Z, Reslan MA, et al. SARS-CoV-2 involvement in central nervous system tissue damage. *Neural Regen Res*. 2022;17(6):1228–1239.
- COVID Symptom Study. How long does COVID-19 last? Kings College, London, 2020. Available at: https://covid19joinzoe.com/post/covid-long-term?fbclid=IwAR1RxlcmmdL-EFjh_al-. Accessed: 15.03.2021.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324:782–93.
- Tenforde M, Kim S, Lindsell C, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States. *MMWR*. 2020;69:993–8.
- Covid-19-long-term-health-effects. Available at <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects>. Accessed: 15.03.2021.
- Moreno-Pérez Q, Merino E, Leon-Ramírez JM, et al. COVID19-ALC research Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378–83. DOI:10.1016/j.jinf.2021.01.004
- Le Bon SD, Pisarski N, Verbeke J, et al. Psychophysical evaluation of chemosensory functions 5 weeks after olfactory loss due to COVID-19: a prospective cohort study on 72 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;278:101–8.
- Garg P, Arora U, Kumar A, et al. The "post-COVID" syndrome: How deep is the damage? *J Med Virol*. 2021;93:673–4.
- Marcora SM, Staiano W, Manning V. Mental fatigue impairs physical performance in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(3):857–64. DOI:10.1152/jappphysiol.91324.2008
- Katz BZ, Collin SM, Murphy G, et al. The international collaborative on fatigue following infection (COFFI). *Fatigue*. 2018;6(2):106–21.
- Oliviero A, de Castro F, Coperchini F, et al. COVID-19 pulmonary and olfactory dysfunctions: is the chemokine CXCL10 the common denominator? *Neuroscientist*. 2020;27(3):214–21. DOI:10.1177/1073858420939033
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e210830.
- Graham EL, Clark JR, Orban ZS, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8:1073–85.
- Islam MA, Alam SS, Kundu S, et al. Prevalence of headache in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 14,275 patients. *Front Neurol*. 2020;11:562634.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324:603–5.
- Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2020;76:399–401.
- Lombardo MDM, Foppiani A, Peretti GM, et al. Long-Term Coronavirus Disease 2019 Complications in Inpatients and Outpatients: A One-Year Follow-up Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(8):ofab384. DOI:10.1093/ofid/ofab384

25. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci.* 2021;420:117271. DOI:10.1016/j.jns.2020.117271
26. Crunfli F, Carregari VC, Veras FP, et al. SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability. *medRxiv preprint.* 2021. DOI:10.1101/2020.10.09.20207464
27. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24(2):168-75. DOI:10.1038/s41593-020-00758-5
28. Duan K, Premi E, Pilotto A, et al. Alterations of frontal-temporal gray matter volume associate with clinical measures of older adults with COVID-19. *Calhoun. Neurobiol Stress.* 2021;14:100326. DOI:10.1016/j.jynstr.2021.100326
29. Karimi-Galougahi M, Yousefi-Koma A, Bakhshayeshkaram M, et al. 18FDG PET/CT Scan Reveals Hypoactive Orbitofrontal Cortex in Anosmia of COVID-19. *Acad Radiol.* 2020;27(7):1042-3. DOI:10.1016/j.acra.2020.04.030
30. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open.* 2021;4(1):e2036142. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.36142
31. Chang D, Park D. Park Incidence of Post-Traumatic Stress Disorder After Coronavirus Disease. *Healthcare (Basel).* 2020;8(4):373. DOI:10.3390/healthcare8040373
32. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8:416-27.
33. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021;8:130-40.
34. Watson CJ, Thomas RH, Solomon T, et al. COVID-19 and psychosis risk: real or delusional concern? *Neurosci Lett.* 2021;741:135491.
35. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277:2251-61.
36. Addison AB, Wong B, Ahmed T, et al. Clinical Olfactory Working Group Consensus Statement on the Treatment of Post Infectious Olfactory Dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(5):1704-19. DOI:10.1016/j.jaci.2020.12.641
37. Emamikhah M, Babadi M, Mehrabani M, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome, a post-infectious neurologic complication of COVID-19: case series and review of literature. *J Neurovirol.* 2021;27(1):26-34. DOI:10.1007/s13365-020-00941-1
38. Scoppettuolo P, Borrelli S, Naeije G. Neurological involvement in SARS-CoV-2 infection: A clinical systematic review. *Brain Behav Immun Health.* 2020;5:100094. DOI:10.1016/j.bbih.2020.100094
39. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020;76:3-19.
40. Kakimoto T, Kobayashi S, Yuuki H, et al. Cranial Nerve Involvement and Dysautonomia in Post-COVID-19 Guillain-Barré Syndrome. *Intern Med.* 2021;60:3477-80. DOI:10.2169/internalmedicine.7355-21
41. Trujillo Gittermann LM, Valenzuela Feris SN, von Oettinger Giacomani A. Relation between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome in adults. Systematic review. *Neurologia (Engl Ed).* 2020;35(9):646-54. DOI:10.1016/j.nrl.2020.07.004
42. Гимоян Л.Г., Силванян Г.Г. Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции. *ПМЖ.* 2017;21:1518-24 [Gimoian LG, Silvanian GG. Primenenie mildronata v lechenii kognitivnykh narushenii pri sosudistoi dementsii. *RMZh.* 2017;21:1518-24 (in Russian)].
43. Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum.* 2020;22(5):57-61 [Nedogoda SV. Meldonium as a supranosological drug. *Consilium Medicum.* 2020;22(5):57-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200208
44. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Шабалина А.А., и др. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность применения мельдония (Милдронат). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(10):14-21 [Tanashian MM, Maksimova Mlu, Shabalina AA, et al. Khronicheskie formy narushenii mozgovogo krovoobrashcheniia i neiroproteksiia: klinicheskaia effektivnost' primeneniia mel'doniia (Mildronat). *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(10):14-21 (in Russian)].
45. Верткин А.Л., Шишкова В.Н., Сычева А.С., и др. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия.* 2020;7(41):68-76 [Vertkin AL, Shishkova VN, Sycheva AS, et al. Vozmozhnosti metabolicheskoi podderzhki pri koronavirusnoi infektsii. *Terapiia.* 2020;7(41):68-76 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2020.7.146-155
46. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: a review of the extrapulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017;11(5):372-93. DOI:10.1111/irv.12470

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU