



Изображение создано с помощью нейросети Midjourney (Миджорни)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Критерии оценки эффективности антикоагулянтной терапии
Экстрасистолия у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани
Коморбидность дислипидемии и заболеваний пародонта
Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной красной волчанкой
Сердечно-сосудистая патология у больных с ВИЧ-инфекцией
Медицинская реабилитация пациента с дилатационной кардиомиопатией

Также в номере:

Туберкулезные маски рака легких
Рецидивирующая эндометриальная гиперплазия без атипии
Ингибиторная форма гемофилии В у ребенка
Инфекционные болезни, передающиеся с молоком



КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ВОССТАНОВЛЕНИЮ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Нейропротекция

Нейрорегенерация

Нейротрофика

На приеме встречаются пациенты с болью в спине или с полинейропатией?
Как лучше вести таких больных?

В рамках проекта "Нейроформула" вы узнаете:

- 1 о механизмах формирования болевого синдрома
- 2 о возможностях диагностики: когда стоит назначить КТ, а когда — МРТ
- 3 о принципах ЦОГ-зависимой и -независимой анальгезии
- 4 о метаболической роли нейротропных витаминов
- 5 этиологические характеристики и современный взгляд на диагностику и терапию полинейропатии у мультиморбидного пациента

Присоединяйтесь к проекту, скачивайте полезные шпаргалки,
узнавайте мнение ведущих экспертов!



Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ, Ядро РИНЦ, Scopus, CrossRef, DOAJ.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2024 / Том 5 / №2

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Александр Игоревич Синопальников, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА:
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Гиляревский Сергей Руджерович, д-р мед. наук, ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова», ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

Sergey R. Gilyarevsky, Dr. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

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

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»

127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>

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

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции. Все права защищены. 2024 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 12.06.2024

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЛАВНАЯ ТЕМА: КАРДИОЛОГИЯ

Обзор

Критерии оценки эффективности антикоагулянтной терапии: роль суррогатных критериев
С.Р. Гиляревский

6

MAIN TOPIC: CARDIOLOGY

Review

Criteria for evaluation of the anticoagulant therapy efficacy: the role of «surrogate criteria»
S.R. Gilyarevsky

6

Обзор

Экстрасистолия у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани
О.Н. Миллер

15

Review

Premature heart beats in patients with the connective tissue disease
O.N. Miller

15

Обзор

Коморбидность дислипидемии и заболеваний пародонта
Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

21

Review

Comorbidity of dyslipidemia and periodontal diseases
D.I. Trukhan, A.F. Sulimov, L.Yu. Trukhan

21

Обзор

«Назначить нельзя не назначить»: роль β-блокаторов в современном лечении пациента с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями
С.Р. Гиляревский, К.А. Ерусланова, Н.Г. Бенделиани, А.Ю. Щедрина, М.В. Голшмид, О.Н. Ткачева

31

Review

«Prescribe not prescribe»: the role of β-blockers in modern treatment of patients with arterial hypertension and concomitant disorders
S.R. Gilyarevsky, K.A. Eruslanova, N.G. Bendeliani, A.Yu. Shchedrina, M.V. Golshmid, O.N. Tkacheva

31

Оригинальная статья

Нарушения сердечного ритма и профиль артериального давления у пациентов с боевыми травмами
С.В. Тополянская, М.Н. Куржос, М.Х. Пилярова, Л.И. Бубман, М.В. Голимбекова, К.Д. Мельникова, А.Ю. Молочников, С.О. Хан, Е.А. Атоян, Н.Н. Алексахина, Е.В. Дмитриева, С.А. Рачина, К.А. Лыткина, Г.Ю. Мелик-Оганджян, Г.Г. Мелконян

38

Original article

Heart rhythm disturbances and blood pressure profile in patients with combat injuries
S.V. Topolyanskaya, M.N. Kurzhos, M.Kh. Pilyarova, L.I. Bubman, M.V. Golimbekova, K.D. Melnikova, A.Yu. Molochnikov, S.O. Khan, E.A. Atoyany, N.N. Aleksashina, E.V. Dmitrieva, S.A. Rachina, K.A. Lytkina, G.Yu. Melik-Ogandjanyan, G.G. Melkonyan

38

Оригинальная статья

Заболеваемость и распространенность легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной красной волчанкой. Систематический обзор
В.Д. Закиев, Т.В. Мартынюк, Ю.В. Котовская

48

Original article

Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus. A systematic review
V.D. Zakiev, T.V. Martynuk, Yu.V. Kotovskaya

48

Оригинальная статья

Сердечно-сосудистая патология у больных с ВИЧ-инфекцией на фоне антиретровирусной терапии
Р.Г. Туаева, Б.М. Тугланова, О.К. Лосева, О.В. Жукова, М.В. Нагибина, Т.П. Бессараб

53

Original article

Cardiovascular pathology in HIV-infection during antiretroviral therapy
R.G. Tuayeva, B.M. Tuglanova, O.K. Loseva, O.V. Zhukova, M.V. Nagibina, T.P. Bessarab

53

Клинический случай

Клинический случай медицинской реабилитации пациента с дилатационной кардиомиопатией
А.Н. Гращенкова, Л.Б. Чепкасова, С.Н. Пузин, О.Т. Богова, Л.В. Иванова

57

Clinical Case

Clinical case of medical rehabilitation of the patient with dilated cardiomyopathy
A.N. Grashchenkova, L.B. Chepkasova, S.N. Puzin, O.T. Bogova, L.V. Ivanova

57

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Клинический случай

Туберкулезные маски рака легких (дифференциальный диагноз, клинические наблюдения)
Е.В. Корж

64

PULMONOLOGY

Clinical Case

Tuberculosis masks of lung cancer (differential diagnosis, clinical observations)
E.V. Korzh

64

Клинический случай

Клинический случай прогрессирующего микобактериоза легких, потенциально связанный с генетической предрасположенностью, у пациентки с легким течением бронхиальной астмы
Н.Н. Макарянц, М.А. Карнаушкина, С.А. Саламайкина, К.О. Миронов, С.Л. Бабак, А.Д. Струтынская

72

Clinical Case

Clinical case of progressive pulmonary mycobacteriosis with potential genetic predisposition in a patient with mild bronchial asthma
N.N. Makariantz, M.A. Karnaushkina, S.A. Salamaikina, K.O. Mironov, S.L. Babak, A.D. Strutyanskaya

72

НЕВРОЛОГИЯ

Лекция

Скелетно-мышечная патология у офисных работников: возможности лечения в амбулаторных условиях
Е.С. Акарачкова, О.В. Котова

78

NEUROLOGY

Lecture

Musculoskeletal disorders in office employees: outpatient treatment options
E.S. Akarachkova, O.V. Kotova

78

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор

Терапевтические возможности и перспективы самоконтроля гликемии – неотъемлемого компонента управления сахарным диабетом
Е.В. Бирюкова

82

ENDOCRINOLOGY

Review

Therapeutic avenues and prospects of blood glucose self-monitoring, the essential component of diabetes mellitus management
E.V. Biryukova

82

ГИНЕКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Патогенетические аспекты рецидивирующей эндометриальной гиперплазии без атипии у женщин репродуктивного возраста
М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.Б. Хамошина, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко

89

GYNECOLOGY

Original article

Pathogenetic aspects of recurrent endometrial hyperplasia without atypia in women of childbearing age
M.R. Orazov, L.M. Mikhaleva, M.B. Khamoshina, I.A. Mullina, Yu.S. Artemenko

89

СТОМАТОЛОГИЯ

Клинический случай

Клинический разбор случаев предрак слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ
И.К. Луцкая

93

STOMATOLOGY

Clinical Case

Clinical analysis of cases of precancer of the oral mucosa and the red border of the lip
I.K. Lutskeya

93

ПЕДИАТРИЯ

Клинический случай

Клинический случай ингибиторной формы гемофилии В у ребенка
А.В. Сержикова, И.Г. Хмельевская, Н.С. Разинкова, И.И. Живневская, Т.А. Миленкова, Т.В. Феоктистова, М.П. Ивенков

98

PEDIATRICS

Clinical Case

Clinical case of inhibitor form of hemophilia B in a child
A.V. Serezhikina, I.G. Khmelevskaya, N.S. Razinkova, I.I. Zhiznevskaya, T.A. Mimenkova, T.V. Feoktistova, M.P. Ivenkov

98

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Обзор

Инфекционные болезни, передающиеся с молоком: обзор литературы
А.А. Скрыбина, А.Д. Кладницкая, М.З. Шахмарданов

101

INFECTIOUS DISEASES

Review

Infectious diseases transmitted with milk: literature review
A.A. Skrybina, A.D. Kladnitskaya, M.Z. Shakhmardanov

101

ЛЕКАРСТВЕННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Обзор

Лекарственная безопасность: в фокусе – долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Возможные побочные эффекты
Д.И. Трухан

106

DRUG SAFETY

Review

Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Possible side effects
D.I. Trukhan

106

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Александр Игоревич Синопальников,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии»
РАН (Москва, Россия)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)

Сивокосов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсаринович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,

д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Федорова Наталия Владимировна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Шавловская Ольга Александровна

д-р мед. наук, проф., АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины»
(Москва, Россия)

ОНКОЛОГИЯ

Иванов Сергей Анатольевич,

чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» (Обнинск, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштушкин Валерий Михайлович,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПЕДИАТРИЯ

Бакрадзе Майя Джемаловна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Москва, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Захарова Ирина Николаевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сахарова Елена Станиславовна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Эрдес Светлана Ильинична,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,

канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Белоцерковская Юлия Геннадьевна,

канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Зайцев Андрей Алексеевич,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Романовских Анна Геннадьевна,

канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Аделя Сальманович,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)

Борисов Владимир Викторович,

д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Батрак Галина Алексеевна,

д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» (Иваново, Россия)

Бирюкова Елена Валерьевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Галстян Гагик Радикович,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,

чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitriy S. Bordin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Natalia B. Gubergrits,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

Sergei I. Pimanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Ekaterina Yu. Plotnikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhmetova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samsonov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Svetlana O. Dubrovina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Mekan R. Orazov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

Tatiana P. Zefirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

Irina M. Korsunskaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat U. Batyrbekov,

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Yurii A. Karpov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga A. Shavlovskaya

Dr. Sci. (Med.), Prof., International University of Restorative Medicine (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Sergei A. Ivanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre (Obninsk, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Maiya D. Bakradze,

Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana I. Erdes,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov first Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Elena S. Saharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga V. Zayceva,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Irina N. Zaharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,

Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Yulia G. Belotserkovskaya,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Elena N. Popova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Anna G. Romanovskikh,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Aleksandr I. Sinopal'nikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical University (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)



Обзор

Критерии оценки эффективности антикоагулянтной терапии: роль суррогатных критериев

С.Р. Гиляревский✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉sgilarevsky@rambler.ru

Аннотация

Статья посвящена проблеме использования косвенных показателей, или суррогатных критериев (СК), как в рандомизированных клинических, так и в обсервационных исследованиях. Рассматриваются основания для более широкого использования СК при оценке результатов клинических исследований. Обсуждаются возможные отрицательные последствия широкого применения косвенных показателей и необходимость информирования врачей о получении доказательной информации с помощью СК, а не истинных клинических исходов. Приводятся данные анализов, посвященных выявлению наиболее важных проблем использования СК при оценке эффективности определенных вмешательств. Отдельно рассматривается проблема использования СК при оценке эффективности и безопасности применения антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий или венозными тромбоемболическими осложнениями. Приводятся необходимые условия, обеспечивающие возможность применения СК в исследованиях по оценке эффективности вмешательств. Рассматриваются примеры использования как обоснованного, так и недостаточно обоснованного использования СК по оценке эффективности антикоагулянтов в различных клинических ситуациях. Обсуждаются результаты рандомизированного клинического исследования по оценке эффективности приема антикоагулянта, основанного на выявлении СК фибрилляции предсердий с помощью имплантированных в сердце устройств. Отдельно рассматривается проблема использования СК при оценке риска развития кровотечений в исследованиях по оценке эффектов антикоагулянтов. Приводятся мнения экспертов, подчеркивающих необходимость осторожного использования СК при оценке частоты развития как венозных тромбоемболических осложнений, так и кровотечений, так как в таких случаях результаты сопоставления пользы и риска от вмешательства могут быть существенно искажены.

Ключевые слова: суррогатные критерии, фибрилляция предсердий, венозные тромбоемболические осложнения, апиксабан, ривароксабан, варфарин.

Для цитирования: Гиляревский С.Р. Критерии оценки эффективности антикоагулянтной терапии: роль суррогатных критериев. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (2): 6–14. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00382

Review

Criteria for evaluation of the anticoagulant therapy efficacy: the role of «surrogate criteria»

Sergey R. Gilyarevsky✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉sgilarevsky@rambler.ru

Abstract

The article is devoted to the problem of using indirect indicators, or surrogate criteria, both in randomized clinical and observational studies. The reasons for the increasing frequency of using surrogate criteria in assessing the results of clinical trials are considered. The possible negative consequences of the widespread use of proxy measures and the need to educate clinicians to obtain evidence-based information using surrogate criteria rather than true clinical outcomes are discussed. Data from analyzes aimed at identifying the most important problems in the use of surrogate criteria in assessing the effectiveness of certain interventions are presented. The problem of using surrogate criteria in assessing the effectiveness and safety of the use of anticoagulants in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolic complications is separately considered. The necessary conditions are provided to ensure the possibility of using surrogate criteria in studies assessing the effectiveness of interventions. Examples of the use of both justified and insufficiently justified use of surrogate criteria for assessing the effectiveness of anticoagulants in various clinical situations are considered. The results of a randomized clinical trial evaluating the effectiveness of an anticoagulant based on identifying surrogate criteria for atrial fibrillation using devices implanted in the heart are discussed. The problem of using surrogate criteria when assessing the risk of bleeding in studies assessing the effects of anticoagulants is discussed separately. The opinions of experts are presented, emphasizing the need for careful use of surrogate criteria when assessing the incidence of both venous thromboembolic complications and bleeding, since in such cases the results of comparing the benefits and risks of the intervention can be significantly distorted.

Keywords: surrogate criteria, atrial fibrillation, venous thromboembolic events, apixaban, rivaroxaban, warfarin.

For citation: Gilyarevsky S.R. Criteria for evaluation of the anticoagulant therapy efficacy: the role of «surrogate criteria». *Clinical analysis in general medicine.* 2024; 5 (2): 6–14. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00382

Что такое суррогатные критерии и для чего их используют в клинических исследованиях?

В соответствии с мнением членов рабочей группы по использованию биомаркеров Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекар-

ственных препаратов и Национального института здоровья использование косвенных (или так называемых суррогатных) показателей допустимо в ходе выполнения рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) как замена критериев оценки, отражающих

частоту развития значимых для пациента клинических исходов (например, таких как смерть или смерть от определенной причины, а также госпитализации, обусловленные определенными причинами) [1]. Однако для этого необходимо, чтобы такие критерии могли прогнозировать положительные или отрицательные последствия вмешательства. Выбор суррогатных критериев (СК) обычно основывается на результатах патофизиологических или эпидемиологических исследований, а также исследований по оценке терапевтических вмешательств или других источниках доказательной информации [2].

СК могут использоваться в качестве как дополнительных [3], так и основных показателей [4]. В последнем случае СК применяют для достижения следующих целей:

- 1) для облегчения получения результатов исследования, так как такие показатели могут отмечаться чаще и легче зарегистрировать их большее число;

- 2) для подтверждения эффектов препарата в ранних небольших исследованиях по оценке эффективности его применения;

- 3) чтобы ускорить получение одобрения использования вмешательства или лекарственного препарата в тех случаях, когда есть потребность в их применении (например, при угрожающих жизни или необратимых тяжелых заболеваниях, особенно в отсутствие доказанного стандартного лечения) [2, 5]. Во время пандемии COVID-19 нередко одобрение к применению препаратов было основано на исследованиях, в которых оценивали только СК [6].

Использование СК может становиться единственным возможным критерием для оценки эффектов вмешательства в тех случаях, когда в целом невозможно добиться достаточной статистической мощности исследования для оценки частоты развития неблагоприятных исходов из-за небольшой выборки. Одним из примеров может быть исследование по сравнительной оценке эффективности приема варфарина и апиксабана у пациентов с тромбозом левого желудочка, обусловленного инфарктом миокарда [7]. В исследование были включены всего 35 пациентов: 18 – в группу апиксабана и 17 – в группу варфарина. Полученные результаты свидетельствовали о сходной частоте растворения тромба в обеих группах (т.е. о сходной частоте СК), которая при приеме апиксабана и варфарина достигала 94 и 93% соответственно. В ходе выполнения исследования в группе варфарина у 2 пациентов развилось тяжелое кровотечение и у 1 пациента в отсутствие международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне развился эмболический инсульт. Несмотря на то, что такие данные о частоте клинических исходов представляются правдоподобными, так как в целом прием апиксабана по сравнению с варфарином в ходе выполнения крупных РКИ (ARISTOTLE, AMPLIFY) сопровождался меньшей частотой тяжелых кровотечений, трактовать частоту развития клинических исходов в таком небольшом исследовании невозможно в связи с его недостаточной статистической мощностью.

В то же время, несмотря на привлекательность и определенные преимущества СК, есть определенные опасения по поводу их широкого использования. Во-первых, сравнение результатов оценки вмешательств с помощью СК и клинических исходов свидетельствует о том, что косвенные показатели примерно на 46% переоценивают эффективность вмешательства [8]. Во-вторых, подтверждение эффективности вмешательств с помощью некоторых СК регуляторные органы используют для ускоренного одобрения вмешательства, что может приводить к внедрению в клиническую практику препарата, отрицательные эффекты которого могут преобладать над положительными, так как негативные эффекты не были в достаточной степени учтены в исследованиях с оценкой только СК [9–11].

В ходе выполнения систематического обзора, опубликованного в 2023 г., оценивали используемые определения СК, а также качество представления результатов исследований с оценкой СК [2]. Авторы обзора выявили существенные различия между исследованиями по используемым определениям СК, а также по указаниям на то, какие клинические исходы заменяют суррогатные показатели и каково их прогностическое значение. В табл. 1 представлены примеры наиболее часто приводимых в исследованиях определений СК. Полученные результаты во многом совпадали с данными анализа, которые были опубликованы почти 15 лет назад [12]. Такие данные также свидетельствовали о большом числе определений СК, которое достигало восьми, и они также различались по измеряемым показателям и наличию обоснований их использования в качестве СК. Авторы анализа отметили ограничения использования СК, в том числе необходимость соблюдения осторожности при экстраполяции данных об обоснованности СК в одной клинической ситуации на другую, так как СК всегда определяются клиническим контекстом [12].

Предлагаемые подходы к повышению обоснованности использования СК

На основании анализа данных об использовании СК в современных исследованиях были сформулированы два основных подхода к повышению обоснованности их использования в современных клинических исследованиях:

- 1) планирование и проведение исследований с одновременной оценкой как значимых клинических исходов, так и СК (в том числе и в подгруппах пациентов с определенными характеристиками);

- 2) обеспечение свободного доступа к таким данным [2].

Несмотря на трудности сбора дополнительной информации, считается важным получение доступа не только к результатам исследований в целом, но и к индивидуальным данным участников исследований с оценкой как СК, так и клинических исходов для более точной проверки степени соответствия таких показателей. Несмотря на то, что методы проверки соответствия СК и клинических исходов основываются в первую оче-

редь на данных, полученных в РКИ [13], представляют интерес и результаты обсервационных исследований клинической практики и других нерандомизированных исследований.

Считается, что при проведении исследований с использованием только СК необходимо информировать участников о том, что цель исследования состоит именно в оценке частоты развития СК, а не значимых для пациента клинических исходов. В связи с этим сами исследователи должны иметь информацию о возможных ограничениях использования СК, которые обусловлены невозможностью на их основании предсказать клиническую пользу вмешательства или предоставить данные о безопасности вмешательства [2].

Использование суррогатных показателей в исследованиях прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий

Обсуждая проблему использования СК в РКИ, нельзя не остановиться на использовании таких критериев в крупных РКИ по оценке эффективности и безопасности приема прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) по сравнению с антагонистами витамина К (АВК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), в частности в таких ключевых РКИ, как ARISTOTLE [14] и ROCKET [15] по оценке эффектов апиксабана и ривароксабана соответственно.

В исследовании ARISTOTLE [14] для оценки безопасности применения апиксабана по сравнению с приемом варфарина использовали показатель частоты развития тяжелых кровотечений (в соответствии с определением Международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу такое кровотечение диагностируют при развитии клинически явного кровотечения, которое сопровождается снижением концентрации гемоглобина не менее чем на 2 г/дл или переливанием не менее 2 доз эритроцитной массы, а также при развитии кровотечения в жизненно важные органы или приведшем к смерти [16]). Комбинированный показатель частоты развития тяжелых и клинически значимых нетяжелых кровотечений в исследовании ARISTOTLE использовали только в качестве дополнительного показателя безопасности. Статистически значимые преимущества применения апиксабана по сравнению с варфарином были отмечены как по основному показателю тяжелых кровотечений (отношение риска – ОР 0,69 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$), так и по дополнительному комбинированному показателю безопасности (ОР 0,68; 95% ДИ 0,61–0,75; $p < 0,001$). Так что данные о преимуществах приема апиксабана по показателям безопасности в соответствии с современными представлениями можно считать надежными даже по строгим формальным критериям, так как они были подтверждены с помощью значимого для пациента показателя частоты тяжелого кровотечения. Частота исходов, включенных в дополнительный комбинированный показатель безопасности, была почти

в 2 раза выше, чем изолированная частота развития тяжелых кровотечений (в группе апиксабана 2,13 и 4,07% в год, в группе варфарина – 3,09 и 6,01% в год соответственно), что, впрочем, не повлияло на выявление статистически значимых преимуществ приема апиксабана.

В то же время в РКИ ROCKET в качестве главного показателя безопасности использовали комбинированный показатель частоты развития тяжелых и нетяжелых клинически значимых кровотечений (КЗК), т.е. показателя, в который был включен не только истинный клинический исход, но и СК. Полученные результаты свидетельствовали о том, что безопасность приема ривароксабана не отличалась от таковой при приеме варфарина (ОР 1,03; 95% ДИ 0,96–1,11; $p = 0,44$). Более того, обращает на себя внимание, что верхняя граница ДИ в большей степени отклоняется вправо, чем нижняя граница – влево, т.е. была более отчетливая тенденция к увеличению риска развития кровотечений в группе ривароксабана. Таким образом, в исследовании ROCKET полученные данные о частоте развития кровотечений менее надежны, так как их оценивали с помощью основного комбинированного показателя безопасности, включающего не только частоту тяжелых кровотечений, но и СК частоты развития нетяжелых КЗК. Нельзя не отметить, что результаты анализа частоты развития тяжелых кровотечений были сходными с данными, полученными при анализе основного комбинированного показателя (ОР 1,04; 95% ДИ 0,90–1,20; $p = 0,58$). И в данном случае отклонение 95% ДИ вправо от 1,0 было более выраженным, чем нижней границы влево, что может указывать на тенденцию к увеличению риска развития кровотечений при приеме ривароксабана по сравнению с применением варфарина.

Следует отметить, что при выполнении обсервационных исследований, основанных на анализе баз данных страховых заявок или других административных баз данных, а также данных регистров, обычно используют не СК, а клинические значимые исходы (смерть, инфаркт миокарда или инсульт), которые можно надежно оценить с использованием таких источников информации о пациентах.

Очевидно, что сравнение частоты развития кровотечений у пациентов с тяжелой хронической болезнью почек представляет наиболее трудную задачу, так как такие пациенты не включались в крупные РКИ. Недавно была предпринята попытка оценить риск развития кровотечений у таких пациентов при приеме апиксабана, ривароксабана и варфарина с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [17]. Исследование было основано на анализе информации, полученной в 2 базах данных страховых заявок и 2 других административных базах данных США. В анализ были включены данные о пациентах с ФП и хронической болезнью почек стадии 4/5, которые в период с 2013 по 2022 г. начинали прием апиксабана, ривароксабана или варфарина. Группы сравнения формировали с помощью метода propensity score-matched с

целью максимального соответствия групп по основным демографическим и клиническим характеристикам (учитывали 80 характеристик пациентов). Оценку безопасности терапии проводили с помощью показателя частоты развития тяжелых кровотечений. Эффективность терапии оценивали с помощью показателя частоты развития инсульта. Когорта для сравнения эффектов апиксабана и варфарина включала 12 488 пациентов, а когорта для сравнения эффектов ривароксабана и апиксабана – 5720 пациентов.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что прием варфарина по сравнению с приемом апиксабана сопровождался более высокой частотой развития не только тяжелых кровотечений (ОР 1,85; 95% ДИ 1,59–2,15), но и кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ОР 1,86; 95% ДИ 1,53–2,25) и внутричерепных кровоизлияний (ОР 2,15; 95% ДИ 1,42–3,25). Прием ривароксабана по сравнению с приемом апиксабана также сопровождался более высоким риском развития тяжелых кровотечений (ОР 1,69; 95% ДИ 1,33–2,15). Не было отмечено статистически значимых различий между группами по риску развития ишемического инсульта, но 95% ДИ для такого показателя были достаточно широкими, что могло быть обусловлено небольшим числом инсультов. Таким образом, полученные с помощью определенного клинического исхода частоты развития тяжелых кровотечений результаты свидетельствуют о более высокой безопасности приема апиксабана по сравнению с применением как варфарина, так и апиксабана у пациентов с более тяжелым нарушением функции почек, чем было нарушение функции почек у пациентов, включавшихся в крупные РКИ по оценке эффектов ПОАК по сравнению с эффектами варфарина у пациентов с ФП [17].

Использование СК ФП в исследованиях по оценке эффективности ПОАК

Обсуждая проблему использования СК в клинических исследованиях, нельзя не остановиться на использовании субклинической ФП в качестве СК клинически явной ФП (т.е. зарегистрированной с помощью стандартной электрокардиографии). Имплантированные в сердце устройства позволяют регистрировать эпизоды частого ритма предсердий, который предположительно может расцениваться как эпизоды ФП. Несмотря на то, что такой СК не всегда абсолютно точен, особенно при использовании двухкамерных устройств [18], тем не менее, по-видимому, использование такого СК клинически явной ФП в сочетании с оценкой дополнительных факторов риска помогает отобрать группу пациентов с субклинической ФП и имплантированными в сердце устройствами, у которых применение антикоагулянтов будет эффективно для профилактики развития инсульта.

В ходе выполнения исследования ARTESIA (Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients with Device-Detected Subclinical Atrial Fibrillation), результаты которого были опубликованы в 2024 г. [19], были

получены данные о том, что у пациентов пожилого возраста (в среднем $76,8 \pm 7,6$ года) с эпизодами субклинической ФП с продолжительностью эпизодов частого ритма предсердий от 6 мин до 24 ч и повышенным риском развития инсульта (средняя оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc $3,9 \pm 1,1$ балла) прием апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки (или 2,5 мг 2 раза в сутки) был более эффективен по сравнению с приемом ацетилсалициловой кислоты (АСК) по 81 мг 1 раз в сутки для профилактики инсульта или эмболии сосудов большого круга кровообращения (ЭСБКК), несмотря на низкую в целом частоту развития таких исходов (ОР 0,63; 95% ДИ 0,45–0,88; $p=0,007$). Следует отметить, что, несмотря на использование СК субклинической ФП в качестве критерия включения в исследование, показатели эффективности и безопасности включали определенные значимые для пациента клинические исходы частоты развития инсульта/ЭСБКК и тяжелых кровотечений соответственно. Несмотря на то, что по сравнению с приемом АСК прием апиксабана сопровождался увеличением риска развития тяжелых кровотечений, увеличение риска было небольшим (на 0,42% на пациенто-лет) и достигало лишь пограничного уровня статистической значимости (ОР 1,36; 95% ДИ 1,01–1,82; $p=0,04$). Такие данные в целом совпадают с небольшим увеличением частоты развития кровотечений в другом исследовании по сравнительной оценке приема апиксабана и АСК у пациентов с ФП (0,2% в год в РКИ AVERROES [20]).

Использование СК при оценке эффективности профилактики венозных тромбоемболических осложнений

Венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) занимают третье место среди наиболее частых тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта, а частота развития ВТЭО в западных странах достигает 1–2 случая на 1 тыс. человеко-лет [21, 22].

ВТЭО характеризуются высокой смертностью, заболеваемостью в отдаленные сроки после ее развития, высокой частотой госпитализаций и рецидивов, а также существенными расходами здравоохранения. Факторы риска развития ВТЭО были установлены во многих популяциях [23]. Было проведено большое число исследований по оценке различных методов профилактики ВТЭО в разных клинических ситуациях.

Очевидно, что выполнение РКИ остается основным подходом к оценке эффективности вмешательств, а их результаты занимают наивысшее положение в иерархии доказательств [24]. Однако принципиальным для получения результатов РКИ, которые можно использовать для определения показаний к использованию лекарственного препарата, является выбор критериев оценки, достаточно полно отражающих значимые для пациента клинические исходы. Определенные клинические исходы почти всегда используют в так называемых прагматических исследованиях, так как в таких исследованиях именно такие клинические исходы можно

Таблица 1. Определения, которые использовались не менее чем в двух клинических исследованиях
Table 1. Definitions used in at least two clinical trials

Источник, год	Определение СК	Число исследований, в которых использовалось такое определение
NIN, 2001 [52]	Биомаркер, который используется с целью заменить клинический исход. На основании результатов эпидемиологических и клинических исследований или других научных данных предполагается, что использование такого критерия позволит прогнозировать развитие неблагоприятного клинического исхода (или вред или отсутствие преимущества или вреда)	38%
R. Temple, 1999 [53]	Лабораторные показатели и данные физического исследования, которые используются в клинических исследованиях для замены клинических исходов, которые непосредственно измеряют самочувствие пациента, а также его функционирование или выживаемость, также которые предположительно позволяют прогнозировать эффективность терапии	31%
R. Prentice, 1989 [54]	Показатель, использующийся для проверки нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами сравнения, который также может считаться надежным тестом для соответствующей нулевой гипотезы, основанной на оценке клинических исходов	19%
BEST, 2021 [1]	Показатель, который используется в клинических исследованиях в качестве замены прямого измерения самочувствия пациентов, их функционирования и выживаемости. Суррогатная конечная точка сама по себе не измеряет клиническую пользу, представляющую основной интерес для исследователя, а, скорее, предназначена для прогнозирования клинической пользы или вреда на основе эпидемиологических, терапевтических, патофизиологических или других научных данных	9%

оценить с помощью соответствующих регистров и/или административных баз данных. В то же время в исследованиях, основанных на регистрах, а в последнее время и в РКИ, выполненных с использованием более совершенных протоколов, нередко используют СК, что позволяет (особенно при использовании анализа Win ratio) формально получать доказательства эффективности вмешательства даже в отсутствие статистически значимого влияния на риск развития клинических исходов [25]. Считается, что СК могут выступать в качестве альтернативы оценки клинических исходов в тех случаях, когда частота клинических исходов невысока и ее трудно измерить. Очевидно, что в таких случаях можно использовать комбинированные показатели, включающие как клинические исходы, так и СК [26]. Такой подход позволяет сократить размер выборки в РКИ, который необходим для достижения адекватной статистической мощности исследования.

Стандартные клинические исходы, которые оценивают в исследованиях по оценке эффективности вмешательств, включают частоту развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и эмболии легочной артерии (ЭЛА) [27]. К другим оцениваемым в таких исследованиях показателям относят тромбоз, связанный с катетером, а также частоту развития ТГВ верхних конечностей и тромбоза вен внутренних органов [28–32].

К наиболее значимым для пациентов исходам в исследованиях по оценке эффективности применения антикоагулянтов при ВТЭО относят симптомные ВТЭО, развитие которых должно быть подтверждено с помощью методов визуализации. В качестве СК в таких случаях используют частоту развития бессимптомных ВТЭО, которые обычно регистрируются при обследовании в период амбулаторного наблюдения. Для увеличе-

Таблица 2. Показатели, частоту которых оценивали в ходе выполнения 209 РКИ

Table 2. Indicators, the rate of which was assessed in 209 RCTs

Критерий оценки	Число РКИ (%)
Любые ВТЭО	148 (71%)
Бессимптомные ВТЭО	3 (1,4%)
Симптомные ВТЭО	24 (11,5%)
Симптомные и бессимптомные ВТЭО	121 (58%)
Повторные ВТЭО	14 (6,7%)
Бессимптомные ВТЭО	–
Симптомные ВТЭО	13 (6,2%)
Симптомные и бессимптомные повторные ВТЭО	1 (0,5%)
Только ТГВ	46 (22%)
Бессимптомные ТГВ	7 (3,3%)
Симптомные ТГВ	1 (0,5%)
Симптомные и бессимптомные ТГВ	38 (18,2%)
Только ЭЛА	1 (0,5%)

ния частоты развития ВТЭО и уменьшения выборки исследования в ходе выполнения РКИ могут комбинировать оценку симптомных и бессимптомных ВТЭО. Однако обоснованность использования частоты развития бессимптомных ВТЭО и их клиническая значимость подвергаются сомнениям, особенно при сопоставлении пользы профилактики ВТЭО и риска развития кровотечений. В отличие от бессимптомных ВТЭО кровотечение обычно представляет собой клинически значимое осложнение даже в тех случаях, когда его выявляют с помощью периодически выполняемых лабораторных

исследований (например, при периодической оценке концентрации гемоглобина в крови) [33].

С целью описания современных тенденций в использовании СК в РКИ по оценке эффективности вмешательств для профилактики ВТЭО был выполнен систематический обзор [27]. Поиск статей с отчетом о результатах РКИ по оценке эффектов вмешательств для профилактики развития ВТЭО выполняли в базах данных Ovid MEDLINE, Embase и Cochrane (CENTRAL), которые были опубликованы на английском языке в период с января 2000 г. по октябрь 2020 г. В анализ включали только исследования, включавшие более 150 пациентов.

В анализ было включено 209 РКИ. Медиана числа включенных в исследование пациентов достигала 662 человек (МКД от 318 до 1761). Эффекты медикаментозной профилактики ВТЭО изучали в 79,4% РКИ, эффекты механических методов профилактики – 13,9% и комбинированных методов – 6,7%. В группах контроля медикаментозная профилактика, механические методы профилактики, плацебо, отсутствие профилактики или комбинированные методы применяли в 59,3, 8,1, 20,6, 5,3 и 6,7% РКИ соответственно.

В ходе выполнения 209 РКИ оценивали частоту развития любых ВТЭО, повторных ВТЭО, только частоту ТГВ или только ЭЛА в 70,8, 6,7, 22 и 0,5% РКИ соответственно. В 4,8% исследованиях анализировали только бессимптомные ВТЭО, в 18,7% РКИ – только симптомные ВТЭО и в 76,6% – комбинированный показатель частоты развития как симптомных, так и бессимптомных ВТЭО (табл. 2).

Только в 34 (20%) из 170 отчетов об РКИ с использованием суррогатных или комбинированных показателей для оценки частоты развития ВТЭО такой подход был указан авторами в качестве возможного ограничения исследования. В 152 (89%) из 170 отчетов обсуждалось соотношение между риском развития кровотечения и тромбоза. Не было отмечено статистически значимой связи между использованием суррогатного показателя и числом цитирований статей (отношение шансов – ОШ 0,99; 95% ДИ 0,99–1,00; $p=0,248$) или размеров выборки (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,99–1,00; $p=0,320$). Однако имелась статистически значимая связь между импакт-фактором журнала, в котором опубликована статья, и использованием суррогатного результата (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,97–0,99; $p<0,05$).

Следует также отметить, что во многих исследованиях с использованием ультразвукового исследования для диагностики ТГВ не разделяли случаи тромбоза в проксимальных и дистальных глубоких венах. В то же время имеются данные о том, что тромбоз в проксимальных венах, а не дистальных, по данным ультразвукового исследования может считаться более надежным СК, так как при такой локализации ТГВ имеется более высокая вероятность прогрессирования до клинически значимых исходов [34].

Таким образом, авторы систематического обзора впервые количественно определили частоту использо-

вания СК при оценке результатов профилактики развития ВТЭО. Почему такие данные могут иметь важное значение как для врачей, так и для исследователей? Дело в том, что при сопоставлении риска развития кровотечений и риска развития тромбозов использование СК может ошибочно повышать предполагаемый риск клинически значимых тромботических осложнений. В таких случаях сопоставление исходов становится особенно трудным, так как кровотечения редко используют в качестве СК. Тем не менее, по-видимому, в будущем СК или комбинированные показатели, включающие СК и клинические исходы, будут все чаще использоваться при проведении РКИ, так как такой подход позволяет уменьшить объем выборки, который необходим для обеспечения статистической мощности исследования. Следует отметить, что в отчете о результатах исследования крайне важно указывать на ограничения исследования в связи с использованием СК, особенно в тех случаях, когда в выводах отмечаются результаты сопоставления риска тромботических осложнений и кровотечений.

В целом СК широко распространены в отчетах о результатах РКИ по оценке эффективности вмешательств для профилактики ВТЭО, но такое ограничение исследований редко признается авторами. Несмотря на это в отсутствие таких указаний в статьях часто обсуждается соотношение риска развития кровотечений и тромбоза. Считается, что при интерпретации результатов исследования и их использовании в клинической практике врачам следует осознавать такие ограничения, а исследователям необходимо указывать на использование СК при анализе результатов РКИ, особенно если они используются при подготовке клинических рекомендаций.

Оценка риска развития кровотечений с помощью СК

В ходе выполнения большого числа РКИ эффекты приема ПОАК для профилактики ВТЭО сравнивали с эффектами стандартной тактики лечения с помощью низкомолекулярного гепарина и АВК или с отсутствием профилактики.

К преимуществам применения ПОАК перед традиционными профилактическими и терапевтическими тактиками относят их пероральный прием и отсутствие необходимости лабораторного контроля. Основная цель большинства исследований по оценке эффектов ПОАК состояла в подтверждении гипотезы о не менее высокой эффективности их использования по сравнению со стандартной тактикой, включающей АВК. В связи с очень низкой частотой тяжелых кровотечений в группах сравнения такие исследования, как правило, не имели достаточной статистической мощности для выявления статистически значимых различий по частоте развития данного исхода. В то же время для оптимальной оценки соотношения пользы и риска вмешательства объем выборки в исследовании должен рассматриваться на основе анализа различий между частотой

той развития тромботических осложнений и частотой развития тяжелых кровотечений. Например, выборка в исследовании ARISTOTLE была рассчитана для обеспечения 90% статистической мощности исследования для оценки тромбоэмболических осложнений, а не кровотечений. Выполнение исследования с достаточной статистической мощностью для оценки частоты развития как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений может быть неприемлемо дорогостоящим.

В качестве компромисса в 2003 г. была предложена оценка не только риска развития тяжелых кровотечений, но и оценка риска КЗК, который в качестве СК должен был отражать частоту развития истинного исхода, т.е. тяжелого кровотечения [35]. КЗК включает как тяжелое кровотечение, так и клинически значимое небольшое кровотечение, определяемое как любое кровотечение, не отвечающее критериям тяжелого кровотечения, но связанное с необходимостью медицинского вмешательства [36].

Частота развития КЗК в ходе выполнения современных исследований по оценке эффективности применения антикоагулянтов в период выполнения ортопедических операций достигала не менее 3% [37–39], а исследований по оценке эффектов антикоагулянтов для лечения и профилактики развития ВТЭО или профилактики развития инсульта и ЭСБКК у пациентов с ФП – 8–12% [40, 41]. В то же время частота развития тяжелых кровотечений в таких исследованиях составляла лишь 1,5 и 2,5% соответственно [36, 42–46]. Считается, что использование СК для учета риска развития кровотечений может быть единственной возможностью оценить риск развития таких осложнений при проведении исследований фазы II, выполняемых для определения оптимальной дозы препарата по показателям как эффективности, так и безопасности. Если бы в исследованиях II фазы оценивали частоту развития тяжелых кровотечений, то вследствие недостаточно большой выборки нельзя было бы даже ориентировочно установить оптимальные дозы исследуемых антикоагулянтов.

Как уже указывалось ранее, для оценки результатов, полученных с помощью СК, необходимо предоставить данные о высокой и статистически значимой связи между частотой СК с частотой развития наиболее важных клинических исходов. Только в таком случае данные, полученные с использованием СК, позволят прогнозировать клиническую пользу терапии. Однако такая проверка никогда не выполнялась для кровотечений. В то же время было разработано несколько методов подтверждения обоснованности СК с помощью метааналитических подходов, основанных на оценке силы связи между влиянием терапии как на СК, так и на частоту развития истинных клинических исходов [47–50].

Был выполнен метаанализ РКИ III фазы для оценки эффективности применения антикоагулянтов по трем показателям: профилактика ВТЭО в период выполнения ортопедических операций с большим объемом вме-

шательства, лечение пациентов в острой фазе ВТЭО и профилактика инсульта или ЭСБКК у пациентов с ФП [51]. Основная цель метаанализа состояла в оценке обоснованного использования КЗК в качестве СК, который позволяет прогнозировать развитие тяжелых кровотечений. В анализ были включены 32 РКИ, в которых для оценки риска развития кровотечений использовали частоту развития КЗК и тяжелых кровотечений. Из 32 РКИ 26 были двойными слепыми (n=125 828) и 6 – открытыми, но оценка клинических исходов выполнялась с использованием слепого метода (n=20 190). Частота развития тяжелых кровотечений и КЗК в 13 исследованиях по оценке эффектов антикоагулянтов с целью профилактики ВТЭО в послеоперационном периоде составляла 1,12 и 3,56% соответственно, в 12 РКИ по оценке эффектов применения антикоагулянтов в острой фазе ВТЭО составляла 1,87 и 9,07% соответственно, а в 7 РКИ для оценки эффектов при ФП – 4,82 и 15,3% соответственно. На основании выполненного анализа авторы сделали вывод о том, что несмотря на отчетливые связи между частотой развития КЗК и тяжелых кровотечений, которые отмечались в ходе выполнения РКИ по оценке эффектов применения антикоагулянтов в период выполнения ортопедических операций с большим объемом вмешательства, а также у пациентов с ФП и в двойных слепых РКИ по оценке эффектов антикоагулянтов в острой фазе лечения ВТЭО, широкий диапазон ДИ для показателей такой связи позволяет предположить, что частота развития КЗК не может считаться надежным и обоснованным критерием оценки риска развития кровотечений в таких исследованиях [51].

Заключение

Таким образом, обеспечение обоснованного использования СК представляет собой одну из важных задач современной доказательной медицины. Такие показатели используются все чаще, так как позволяют уменьшить объем выборки РКИ и, соответственно, сократить период включения пациентов в исследование, а также уменьшить расходы на его выполнение. Однако в каждом случае использования таких критериев необходимо предоставлять данные о том, что СК позволяют более или менее точно прогнозировать развитие истинных клинически значимых для пациентов исходов. РКИ, в которых для оценки эффективности и безопасности терапии используют клинические исходы, а не СК или комбинированные показатели, включающие клинические исходы и СК, предоставляют более обоснованную доказательную информацию.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке компании «Пфайзер», но это не повлияло на результаты систематического обзора и мнение автора.

Conflict of interests. The article was prepared with the support of Pfizer, but this did not affect the results of the systematic review and the author's opinion.

Литература / References

- FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (biomarkers, endpoints, and other tools) resource; 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791>. Accessed: 06.08.2023.
- Manyara AM, Davies P, Stewart D et al. Definitions, acceptability, limitations, and guidance in the use and reporting of surrogate end points in trials: a scoping review. *J Clin Epidemiol* 2023;160:83-99. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2023.06.013
- Olivetto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R et al; EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:759-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X
- Mann DL, Greene SJ, Givertz MM et al; LIFE Investigators. Sacubitril/Valsartan in Advanced Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of the LIFE Trial. *JACC Heart Fail* 2020;8(10):789-99. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.05.005
- Spertus JA, Fine JT, Elliott P et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10293):2467-75. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00763-7
- Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(1):105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- Alcalai R, Butnaru A, Moravsky G et al. Apixaban vs. warfarin in patients with left ventricular thrombus: a prospective multicentre randomized clinical trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;8(7):660-7. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab057
- Ciani O, Buyse M, Garside R et al. Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomized controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2013;346:f457. DOI: 10.1136/bmj.f457
- Cohen D. Rosiglitazone: what went wrong? *BMJ* 2010;341:c4848. DOI: 10.1136/bmj.c4848
- Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996;125(7):605-13. DOI: 10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00011
- Kumar S, Rajkumar SV. Surrogate endpoints in randomised controlled trials: a reality check. *Lancet* 2019;394(10195):281-3. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31711-8
- Shi Q, Sargent DJ. Meta-analysis for the evaluation of surrogate end-points in cancer clinical trials. *Int J Clin Oncol* 2009;14(2):102-11. DOI: 10.1007/s10147-009-0885-4
- Ciani O, Buyse M, Drummond M et al. Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward. *Value Health* 2017;20(3):487-95. DOI: 10.1016/j.jval.2016.10.011
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3(4):692-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
- Fu EL, Desai RJ, Paik JM et al. Comparative Safety and Effectiveness of Warfarin or Rivaroxaban Versus Apixaban in Patients With Advanced CKD and Atrial Fibrillation: Nationwide US Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2024;83(3):293-305.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.08.017
- Noseworthy PA, Kaufman ES, Chen LY et al. Subclinical and device-detected atrial fibrillation: pondering the knowledge gap: a scientific statement of the American Medical Association. *Circulation* 2019;140:e944-963. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000740
- Healey JS, Lopes RD, Granger CB et al; ARTESIA Investigators. Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2024;390(2):107-17. DOI: 10.1056/NEJMoa2310234
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007432
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):370-2. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.162545
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res* 2016;118(9):1340-7. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.306841
- Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44(2):62-9. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2007.02.004
- Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(1):305-10. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318219c171
- James S, Erlinge D, Storey RF et al. Dapagliflozin in myocardial infarction without diabetes or heart failure. *NEJM Evid* 2024;3(2):EVIDoa2300286. DOI: 10.1056/EVIDoa2300286
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
- Eshaghpour A, Li A, Park J et al. Assessing Use of Surrogate Outcome Measures in Randomized Controlled Trials Investigating Venous Thromboembolism Prophylaxis [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5(Suppl 2). DOI: 10.21203/rs.3.rs-1582705/v1
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541
- Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England Journal of Medicine* 2019;380(8):711-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1814468
- Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *New England Journal of Medicine* 2019;380(8):720-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1814630
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *New England Journal of Medicine* 2020;382(17):1599-607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103
- Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *New England Journal of Medicine* 2001;345(23):1683-8. DOI: 10.1056/NEJMra010076
- Kassai B, Shah NR, Leizorovicza A et al. The true treatment benefit is unpredictable in clinical trials using surrogate outcome measured with diagnostic tests. *J Clin Epidemiol* 2005;58(10):1042-51. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.02.024
- Robert-Ebadi H, Righini M. Should we diagnose and treat distal deep vein thrombosis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):231-6. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.231
- Büller HR, Davidson BL, Decousus H et al; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349(18):1695-702. DOI: 10.1056/NEJMoa035451. Erratum in: *N Engl J Med* 2004;350(4):423.
- Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13(11):2119-26. DOI: 10.1111/jth.13140
- Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:111-24. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2010.01162.x
- Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:257-64. DOI: 10.1302/0301-620x.94b2.27850
- Nieto JA, Espada NG, Merino RG, Gonzalez TC. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res* 2012;130:183-91. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.02.011

40. Burgess S, Crown N, Louzada ML et al. Clinical performance of bleeding risk scores for predicting major and clinically relevant non-major bleeding events in patients receiving warfarin. *J Thromb Haemost* 2013;11:1647-54. DOI: 10.1111/jth.12352
41. Camm AJ, Amarenco P, Haas S et al; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145-53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv466
42. Wells PS, Forgie MA, Simms M et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003;163:917-20. DOI: 10.1001/archinte.163.8.917
43. Lopes LC, Spencer FA, Neumann I et al. Bleeding risk in atrial fibrillation patients taking vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:367-75. DOI: 10.1038/clpt.2013.99
44. You JJ, Singer DE, Howard PA et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl.):e531S-75S. DOI: 10.1378/chest.11-2304
45. Guyatt GH, Eikelboom JW, Gould MK et al; American College of Chest Physicians. Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl.):e185S-94S. DOI: 10.1378/chest.11-2289
46. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl.):e419S-94S. DOI: 10.1378/chest.11-2301
47. Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T et al. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics* 2000;1:49-67. DOI: 10.1093/biostatistics/1.1.49
48. Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Executive Summaries [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2005-. Validity of surrogate endpoints in oncology: Executive summary of rapid report A10-05, Version 1.1. 2011 Nov 21.
49. Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006;5:173-86. DOI: 10.1002/pst.207. PMID: 17080751.
50. Buyse M, Sargent DJ, Grothey A et al. Biomarkers and surrogate endpoints – the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:309-17. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.43
51. Laporte S, Chapelle C, Bertoletti L et al. Assessment of clinically relevant bleeding as a surrogate outcome for major bleeding: validation by meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2017;15(8):1547-58. DOI: 10.1111/jth.13740
52. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89-95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989
53. Temple R. Are surrogate markers adequate to assess cardiovascular disease drugs? *JAMA* 1999;282(8):790-5. DOI: 10.1001/jama.282.8.790
54. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989;8(4):431-40. DOI: 10.1002/sim.4780080407

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Гиларевский Сергей Руджерович – вед. науч. сотр. ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; SPIN-код: 1683-2709; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

Поступила в редакцию: 29.02.2024

Поступила после рецензирования: 06.03.2024

Принята к публикации: 07.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Sergey R. Gilyarevsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Gerontological Clinical and Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; SPIN code: 1683-2709; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

Received: 29.02.2024

Revised: 06.03.2024

Accepted: 07.03.2024



Экстрасистолия у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани

О.Н. Миллер✉

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

✉miller.olga@list.ru

Аннотация

Желудочковые нарушения ритма сердца, возникающие у лиц без структурной патологии сердца, являются актуальной проблемой не столько в связи со своей значимостью для пациентов, сколько в связи с отсутствием четких подходов к ведению таких больных. В реальной клинической практике врач сталкивается с рядом нерешенных проблем, связанных как с причинами возникновения экстрасистолии, так и с ее лечением. Данная тема нуждается в дальнейшем изучении с целью определения оптимальной тактики ведения конкретного пациента с экстрасистолией.

Ключевые слова: экстрасистолия, дисплазия соединительной ткани, пролапс митрального клапана.

Для цитирования: Миллер О.Н. Экстрасистолия у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 15–20. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00383

Premature heart beats in patients with the connective tissue disease

Olga N. Miller✉

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

✉miller.olga@list.ru

Abstract

The ventricular heart rhythm disturbances occurring in individuals with no structural heart abnormality are a pressing issue not only due to their significance, but also due to the lack of clear approaches to treatment of such patients. In actual clinical practice, the physician faces a number of unresolved problems related to both causes and treatment of premature heart beats. This issue requires further research aimed to determine the optimal tactics of management for the specific patient with premature heart beats.

Keywords: premature heart beats, connective tissue disease, mitral valve prolapse.

For citation: Miller O.N. Premature heart beats in patients with the connective tissue disease. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 15–20 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00383

В 1980-х годах считалось, что частые желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) у пациентов без структурной патологии сердца имеют благоприятный прогноз. Этот принцип вскоре был поставлен под сомнение в сообщениях, которые показали, что преждевременные ЖЭС могут провоцировать полиморфную желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и внезапную смерть у пациентов с нормальным сердцем [1–3]. У пациентов без структурной патологии сердца эти, казалось бы, доброкачественные ЖЭС могут не только развивать потенциал злокачественности, но и вызывать кардиомиопатию. По мере накопления наших знаний о молекулярных механизмах соединительнотканной дисплазии расширялись представления и о патогенетических путях манифестации экстрасистолии при данной врожденной аномалии [4, 5]. Безотносительно к конкретным проявлениям диспластического сердца для объяснения появления ЖЭС на фоне наследственных нарушений соединительной ткани некоторые исследователи придерживаются именно концепции функциональной метаболической кардиомиопатии, в основе которой, по мнению авторов, лежат изменения коллоидно-химических процессов в миокарде, имеющие исходно генетически детерминированную межтканевую асимметрию, что приводит к неравномерному или

фрагментированному проведению импульса возбуждения и способствует асинхронной электрической активации [6–9]. Аномально расположенные хорды левого желудочка (ЛЖ) как проявление дисплазии соединительной ткани (ДСТ) с мышечным компонентом могут являться одним из колен в цепи re-entry. Удлиненные хорды и избыточное пролабирование створок при пролапсе митрального клапана (ПМК) могут взаимодействовать в области прикрепления миокарда, что приводит к кажущемуся дискордантному движению базальной нижнебоковой стенки [10]. Пролабирующий митральный клапан «натягивает» хорды, что приводит к напряжению участка миокарда, к которому крепится хорда, что может вызвать ухудшение кровотока в мелких субэндокардиальных коронарных артериях, провоцируя возникновение нарушений ритма сердца. Особенно косые и поперечные могут «стягивать» стенки этого отдела сердца, препятствуя полноценной диастолической релаксации миокарда. Однако описание и количественная оценка дисфункции митрального клапана не стандартизированы, и до сих пор не определена ее прогностическая ценность [11].

На сегодня идентифицированы три места происхождения желудочковых аритмий (ЖА): 1) сосочковые мышцы; 2) митральное кольцо; 3) пучки ЛЖ. В боль-

шинстве случаев мономорфная желудочковая тахикардия, по мнению авторов, возникает при наличии значительного анатомического структурного субстрата, такого как фиброз миокарда [12, 13]. Возобновление интереса к злокачественному ПМК было стимулировано недавними работами, основанными на выявлении фиброза миокарда ЛЖ. Так, в исследовании D. Kitkungvan и соавт. среди 650 пациентов с внезапной сердечной смертью на аутопсии не было других структурных аномалий сердца, кроме ПМК [14]. С. Basso и др. сообщили о гистологически подтвержденном фиброзе у 88% пациентов, в основном локализованном в сосочковых мышцах или прилегающих областях и ниже-базальной стенке ЛЖ [15]. Авторы дополнительно исследовали взаимосвязь между тяжестью ЖЭС и фиброзом среди пациентов с ПМК, направленных на аблацию. Показано, что фиброз предшествует возникновению ЖА и представляет собой потенциальный миокардиальный субстрат. Выявление фиброза подразумевает возможность рубцевания миокарда, связанного с повторяющейся тракцией, оказываемой на стенку миокарда и сосочковые мышцы со стороны выпадающей створки и чрезмерного натяжения [16]. Фиброз, по-видимому, является основным структурным повреждением, тесно связанным с возникновением ЖА, но систематически не наблюдается у выживших пациентов после внезапной сердечной смерти. В недавнем мета-анализе, оценивающем ПМК и внезапную сердечную смерть, С. Nalliah и соавт. сообщили, что у 13% пациентов при магнитно-резонансной томографии наблюдался фиброз без ЖА, а у 20% – ЖА без фиброза. С другой стороны, фиброз может генерировать контуры повторного входа, которые являются важной детерминантой ЖА, но предполагается, что не меньшее значение имеют другие определяющие факторы, такие как эндомиокардиальное трение, эктопические сокращения после деполяризации и взаимодействие миокарда ЛЖ и митрального клапана [17]. Парадоксально, но прогностическое значение наличия и тяжести ЖЭ при ПМК остается неустановленным.

Еще одной из причин возникновения ЖА является расхождение митрального кольца, что представляет собой аномальное предсердное смещение шарнирной точки створки митрального клапана, что связано с ПМК и внезапной сердечной смертью и было описано как еще один важный динамический субстрат аритмогенеза [18]. Показано, что расхождение митрального кольца, которое наблюдалось у пациентов с ПМК, было связано с фиброзом папиллярных мышц и тяжелыми аритмическими явлениями [19]. Таким образом, в отличие от расхождения митрального кольца, фиброз миокарда, определяемый по позднему усилению гадолиния при магнитно-резонансной томографии сердца, был связан с неблагоприятным исходом у пациентов с ПМК без умеренной и тяжелой митральной регургитации или дисфункции ЛЖ.

Некоторые исследователи связывают появление нарушений ритма сердца с неполноценностью связочного

аппарата пищевода и желудка, что приводит к их некоторому смещению, вплоть до развития гастроптоза или грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, раздражая *n. vagus* и провоцируя рефлекторную предсердную экстрасистолию [8, 20, 21]. У больных с ДСТ связочный аппарат, фиксирующий пищевод к диафрагме, может оказаться исходно легко растяжимым, из-за чего вероятность раздражения *n. vagus* вследствие смещения пищевода при резких наклонах, натуживании, переходе в горизонтальное положение существенно увеличивается [22]. Такой рефлекторный механизм будет триггером для запуска экстрасистолии из устьев легочных вен. При сохранении избыточных вагусных влияний на миокард предсердная экстрасистолия рано или поздно может индуцировать и пароксизмальную фибрилляцию предсердий, что существенно отягощает клинический прогноз. Таким образом, следует помнить, что иногда клинические проявления ДСТ манифестируют именно с наджелудочковых рефлекторных аритмий. Не следует забывать, что рефлекторная вагусная предсердная экстрасистолия у лиц средних и старших возрастных групп в абсолютном большинстве случаев появляется на фоне неправильного образа жизни, например, при сочетании переедания, лишней массы тела и гиподинамии.

Гиперсимпатикотония, которая сопутствует аффективным расстройствам, повышает нагрузку на сердце, что усугубляет нарушение гистохимических процессов в миокарде и способствует появлению экстрасистолии. Низкий порог эмоциональной возбудимости (высокая чувствительность к психосоциальному стрессу), свойственный многим пациентам с ДСТ, существенно облегчает развитие метаболических нарушений в миокарде [23]. Повышенная психическая ранимость может выступать как субстрат для формирования метаболической кардиомиопатии, и, как правило, такие пациенты имеют отчетливые невротические акцентуации [24, 25]. Экстрасистолия появляется в момент наивысшего психического напряжения, порой бессознательного. Течение аритмического синдрома нередко носит затяжной, труднокурабельный, рецидивирующий характер. Перебои воспринимаются весьма тяжело, характерна выраженная межсуточная вариабельность аритмии в зависимости от возникновения спонтанных стрессовых ситуаций, поэтому лечебные мероприятия прежде всего должны быть направлены на нормализацию психоэмоциональной сферы посредством психотерапии и/или психотропных средств [26]. Игнорирование особенностей психического статуса у таких пациентов с высокой вероятностью приведет к тому, что лечение экстрасистолии окажется неэффективным.

Деполяризация эктопических фокусов, по мнению некоторых авторов, носит кальцийзависимый характер, что предполагает различную вариабельность интервалов сцепления экстрасистолии и низкую эффективность антиаритмических препаратов (ААП) I класса. Эти фокусы могут иметь высокую электрическую активность, и экстрасистолия регистрируется в очень

большом количестве (10–20 тыс./сут и более), выходя на первый план в клинической картине в рамках идиопатического аритмического синдрома [23]. При стойком сохранении симпатикотонии (месяцы и даже годы) могут развиваться дистрофические процессы, приводящие к формированию экстрасистолического фокуса [27, 28]. Характерно, что изначально такая экстрасистолия возникает после окончания эпизода синусовой тахикардии и/или в конце рабочего дня, т.е. спорадически. Впоследствии, если субстрат для появления экстрасистолии сохраняется, она может регистрироваться на протяжении всего активного времени суток. Пациенты с жалобами, обусловленными повышением тонуса или реактивностью симпатического отдела вегетативной нервной системы (сердцебиение, кардиалгии, одышка), часто положительно реагируют на терапию β -адреноблокаторами [29]. Терапевтическая тактика в каждом конкретном случае определяется характером и выраженностью аритмии, наличием сопутствующей патологии и метаболических нарушений. Выявление любых диспластических изменений у пациента с экстрасистолией должно насторожить клинициста, поскольку без учета наличия данной патологии терапия аритмического синдрома может оказаться неэффективной [15]. Участие симпатoadrenalовой системы в коллагенообразовании при ДСТ позволяет рассматривать терапию β -адреноблокаторами в качестве патогенетического воздействия и позволяет контролировать интенсивность внутриклеточного распада коллагена и тем самым повысить его продукцию. Не следует заменять препараты с β_2 -адреноблокирующим эффектом, в частности пропранолол, селективными β_1 -адреноблокаторами (биспролол, метопролол и др.), так как они мало влияют на соединительную ткань [30]. В последние годы в лечении ЖЭС, например у детей, активно используется надолол. Продолжительный период элиминации препарата (20–24 ч) делает возможным его применение (доза 1–3 мг/кг) один раз в сутки. Основные побочные эффекты у всех β -адреноблокаторов общие – брадикардия, артериальная гипотензия, развитие атриовентрикулярных блокад. Биспролол не используется в педиатрии, поскольку нет достаточного количества данных о безопасности и эффективности для пациентов моложе 18 лет. Метопролол в педиатрии назначают с очень большой осторожностью. Общие подходы к лечению недифференцированной ДСТ и прежде всего диспластических фенотипов должны содержать рекомендации по психологической поддержке, режиму дня и двигательной активности, диетотерапии, физическим методам лечения, медикаментозной терапии метаболического характера. Это особенно важно для лиц до 20 лет, когда такие мероприятия могут оказать существенное влияние на метаболизм соединительной ткани. В «Национальных рекомендациях по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани» (2012 г.) представлены подробные схемы назначения других групп препаратов, участвующих в процессах коллагеноза при ДСТ. Это стимуля-

торы коллагенообразования, корректоры нарушения синтеза и катаболизма гликозаминогликанов, регуляторы обмена кальция и фосфора, а также антиоксиданты и препараты, улучшающие клеточное дыхание [30].

Но вернемся к нарушениям ритма сердца, которые могут потребовать дополнительного лечения экстрасистолии [31]. Пропафенон (Пропанорм®) в последние годы широко используется, в частности в педиатрии. Механизм его действия обусловлен мембрано-стабилизирующим эффектом и слабым β -адреноблокирующим действием. Препарат достигает пика концентрации при приеме *per os* через 2–3 ч. Дозы препарата составляют для детей 10–20 мг/кг в четыре приема или, при расчете на поверхность тела, – 150–200 мг/м² в сутки в максимальной дозе до 600 мг/м² в сутки [32]. У пациентов без структурной патологии сердца при отсутствии брадикардии применение пропафенона считается практически безальтернативным из-за солидной доказательной базы, подтверждающей высокий уровень эффективности и безопасности (1А).

Соталол – ААП, часто применяемый в реальной клинической практике по поводу различных аритмий и представляющий собой неселективный β -адреноблокатор, действующий как на β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы. Препарат увеличивает длительность эффективных рефрактерных периодов в предсердиях и желудочках, удлиняет интервалы PQ и QT, уширяет комплекс QRS, а также урежает частоту желудочковых сокращений. Максимальный эффект на фоне приема препарата развивается в течение 2–3 дней. При дозировке соталола менее 160 мг таковой проявляет только свойства β -адреноблокаторов, а дополнительные свойства ААП III класса у него отсутствуют. Препарат не используется для купирования фибрилляции предсердий из-за низкой эффективности и применяется только для плановой терапии тахиаритмии для сохранения синусового ритма. По аналогии с другими ААП в начале курса лечения соталолом и при изменении дозы препарата требуется дополнительное обследование, которое включает контроль функции почек, уровня электролитов плазмы крови, электрокардиографию с оценкой интервала QT. Описаны случаи развития депрессии, нарушения сексуальной функции, головокружения, головной боли, тошноты, слабости, утомляемости и одышки. При отмене препарата дозу необходимо снижать постепенно, поскольку резкое прерывание терапии может привести к развитию инфаркта миокарда и тяжелых аритмий. Пациент должен быть осведомлен о том, что ему необходимо обратиться к врачу при урежении частоты желудочковых сокращений менее 50 уд/мин. При наличии гипокалиемии/гипомагниемии может возрастать степень удлинения интервала QT, и тогда увеличивается риск появления желудочковой тахикардии типа «пируэт». Если у пациентов на фоне терапии появляются артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление <100 мм рт. ст.), нарастающая брадикардия (ниже 50 уд/мин), ЖА, атриовентрикулярная блокада,

бронхоспазм, тяжелые функциональные нарушения почек и печени, необходимо снизить дозу соталола и прекратить его прием.

Плановая терапия амиодароном возможна только у пациентов, у которых применение всех других ААП противопоказано или неэффективно и положительный эффект от назначения превышает возможный риск побочных эффектов. Основным показанием для назначения амиодарона являются угрожающие жизни ЖА, что подтверждено рекомендациями Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США. Терапевтические эффекты амиодарона развиваются в среднем через неделю с момента приема препарата внутрь. Препарат накапливается в хорошо перфузируемых органах (печень, легкие и селезенка) и депонируется в жировой ткани. Применение «нагрузочных» доз направлено на более быстрое достижение антиаритмического эффекта. Основной путь выведения – с желчью, так как амиодарон имеет низкий плазменный клиренс с незначительной почечной экскрецией. Начальная пероральная доза, разделенная на несколько приемов, составляет от 600 до 800 мг/сут до достижения общей суммарной дозы 10–12 г, а затем переходят на поддерживающую дозу, составляющую обычно 100–200 мг 1 раз в сутки. После прекращения приема длительность действия варьирует от нескольких недель до месяцев, препарат может определяться в плазме крови до 9 мес после отмены.

Что касается вообще ААП, то, посмотрев инструкцию к ним, мы понимаем, что возраст моложе 18 лет является противопоказанием. В реальной клинической практике, особенно при угрожающих жизни желудочковых тахикардиях, экстрасистолии, ухудшающих качество жизни пациента, мы вынуждены назначать препараты, но офф-лейбл. Согласно определению, офф-лейбл – это применение препарата по параметрам, не упомянутым в официальной инструкции. Значит, назначая тот или иной препарат, в том числе антиаритмический, офф-лейбл, врач оказывает небезопасную медицинскую помощь? В медицинской практике встречается не менее 10 видов офф-лейбл-назначений любых лекарственных средств:

- 1) по незарегистрированным показаниям;
- 2) вопреки установленным противопоказаниям;
- 3) за пределами возрастных ограничений, указанных в инструкции;
- 4) в дозировке, комбинации или режиме иных, чем в инструкции и др.

Так на что ориентироваться? На инструкцию или клинические рекомендации? Офф-лейбл в 2021 г., несмотря на объективную востребованность медицинским сообществом, полноценного правового статуса не приобрел. Получается, что клинические рекомендации – это первый шаг на пути обретения правового статуса «офф-лейбл». Тем не менее пока применение офф-лейбл остается «вне закона», а значит, риск его применения ложится на врача и медицинскую организацию. В профессио-

нальной жизни врача клинические рекомендации могут играть двойную роль: их можно использовать и как оправдание врача при предъявлении претензий в неадекватности лечения, и как обвинение врача в том, что при выборе тактики лечения он не следовал клиническим рекомендациям. Клинические рекомендации носят рекомендательный характер, но юридический статус их до сих пор не определен. Согласно проекту постановления Правительства РФ от 27.10.2023 №1799 установлены требования к лекарствам, которые могут быть включены и в стандарты медицинской помощи детям, и в клинические рекомендации, для того чтобы применять препараты не по инструкции. Документ, будем надеяться, вступит в силу с 1 сентября 2024 г. Последнее обстоятельство придает проблеме не только медицинское, но и большое социально-экономическое значение.

Стоит ли назначать ААП у пациента без структурной патологии сердца с ЖЭС при отсутствии клинической картины? Ответ был дан в экспертном консенсусном документе по тактике и лечению ЖА European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) 2014 г. [33]. В ряде работ продемонстрирована связь между нарушением функции ЛЖ и количеством ЖЭС, составляющим 10–25% от всех сердечных сокращений. В документе говорится о том, что ЖЭС у пациентов без структурной патологии сердца имеет благоприятный прогноз и редкие одиночные и даже неустойчивые ЖА при отсутствии наследственных аритмогенных синдромов и клинической симптоматики следует рассматривать как вариант нормы. Пациентам с бессимптомной или малосимптомной ЖЭС без структурной патологии сердца и наследственных аритмогенных синдромов не показаны антиаритмическая терапия и радиочастотная абляция. Рекомендована беседа, касающаяся этиологии и прогноза заболевания.

Лечение аритмий в клинической практике традиционно считается непростой задачей. В значительной степени это действительно так в связи с обилием разновидностей аритмий и их сочетаний, порой достаточно высокой агрессивностью антиаритмической терапии и риском развития серьезных осложнений. Согласно Р. Фогоросу, основные принципы антиаритмической терапии:

1. Необходимость избегать назначения ААП всегда, когда это возможно. Использование ААП оправданно в двух случаях: при потенциально опасной для жизни аритмии и выраженной симптоматике.
2. Необходимость устанавливать агрессивность терапии в строгом соответствии с целью лечения.
3. Важность соблюдения всех мер предосторожности при использовании ААП [34].

Таким образом, синдром ДСТ привлекает пристальное внимание исследователей также в связи с риском развития серьезных осложнений, в частности нарушение ритма сердца, которые могут являться причинами внезапной смерти пациента. Синдром объединяет мно-

гочисленную группу аномалий соединительнотканного каркаса сердца и заслуживает особого внимания ввиду его большой распространенности и значимости клинико-функциональных проявлений. Усилия исследователей сегодня направлены на поиск генно-инженерных методов коррекции генетических дефектов, лежащих в основе недифференцированной ДСТ. Вместе с тем реальная помощь пациентам сегодня лежит в сфере практической медицины и заключается в разработке общих мероприятий по диагностике и лечению в целом. Своевременное распознавание признаков соединительно-

тканной дисплазии позволит выбрать единственно верную этиопатогенетическую стратегию лечения экстра-систолии. Нередкое отсутствие результата от антиаритмической терапии диктует необходимость дальнейшего уточнения возможной роли не расшифрованных до конца, но патогенетически значимых факторов аритмогенеза, а также разработки подходов к их дополнительной коррекции.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Nagata Y, Bertrand PB, Levine RA. Malignant Mitral Valve Prolapse: Risk and Prevention of Sudden Cardiac Death. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2022;24(5):61-86.
- Nagata Y, Bertrand PB, Baliyan V et al. Abnormal Mechanics Relate to Myocardial Fibrosis and Ventricular Arrhythmias in Patients With Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging* 2023;16(4):e014963.
- Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. *Circulation* 2019;140(11):952–64.
- Басаргина Е.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2008;1:129-33. Basargina E.N. Cardiac connective tissue dysplasia syndrome in children. *Issues of modern pediatrics.* 2008;1:129-33 (in Russian).
- Мартынов А.И., Поляков Ю.Ф., Николаева В.В. Моделирование эмоциональной нагрузки у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. *Кардиология.* 1999;11:51-8. Martynov A.I., Polyakov Yu.F., Nikolaeva V.V. Modeling emotional stress in individuals with connective tissue dysplasia syndrome of the heart. *Cardiology.* 1999;11:51-8 (in Russian).
- Новикова М.В. Аритмический синдром и ремоделирование миокарда при дисплазии соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2013;9(4):84-5. Novikova M.V. Arrhythmic syndrome and myocardial remodeling in connective tissue dysplasia. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2013;9(4):84-5 (in Russian).

**Помогает
восстановить и сохранить
синусовый ритм сердца!**



ЛП-002948; ЛС-001189

ПРОПАНОРМ® (ПРОПАФЕНОН)

- Препарат выбора для профилактики и купирования пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов без выраженных органических изменений сердца^{1,2}
- Единственный антиаритмик в РФ, разрешенный к применению для самостоятельного купирования аритмий* (стратегия «таблетка в кармане»)¹⁻³, позволяет самостоятельно купировать пароксизм в домашних условиях**

PRO.MED.CS
Praha a.s.



www.propanorm.ru

www.propanorm.ru

* МНН пропafenон.

** При первом приеме необходимо принимать препарат под контролем врача.

- 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. 2017, 2020.
- <https://gris.rosminzdrav.ru/>

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС»,
115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1.
Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedcs.ru

7. Pervichko E, Zinchenko Yu, Martynov A. Peculiarities of Emotional Regulation with MVP Patients: A Study of the Effects of Rational-Emotive Therapy. *Procedia-Social and Behavioral Sciences* 2013;78:290-4.
8. Степура О.Б., Остроумова О.Д., Пак Л.С. Аномально расположенные хорды как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани сердца. *Кардиология*. 1997;12:74-6.
Stepura O.B., Ostroumova O.D., Pak L.S. Abnormally located chords as a manifestation of cardiac connective tissue dysplasia syndrome. *Cardiology*. 1997;12:74-6 (in Russian).
9. Cole WG, Chan D, Hickey AJ. Collagen composition of normal and myxomatous human mitral heart valves. *Biochem J* 1996;219(2):451-60.
10. Rambihar S, Sanfilippo AJ, Sasson Z. Mitral chordal-leaflet-myocardial interactions in mitral valve prolapse. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(6):601-7.
11. Perazzolo Marra M, Basso C et al. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9(8):e005030.
12. Sriram CS, Syed FF, Ferguson ME et al. Malignant bileaflet mitral valve prolapse syndrome in patients with otherwise idiopathic out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(3):222-30.
13. Al'Aref SJ. Differentiation of papillary muscle from fascicular and mitral annular ventricular arrhythmias in patients with and without structural heart disease. *Circulation* 2015;8(3):616-24.
14. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ et al. Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(8):823-34.
15. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2015;132(7):556-66.
16. Sanfilippo AJ, Harrigan P, Popovic AD et al. Papillary muscle traction in mitral valve prolapse: quantitation by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(3):564-71.
17. Nalliah CJ, Mahajan R, Elliott AD et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2019;105(2):144-51.
18. Hourdain J, Clavel MA, Deharo JC et al. Common Phenotype in Patients With Mitral Valve Prolapse Who Experienced Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2018;138(10):1067-9.
19. Deigaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH et al. The Mitral Annulus Disjunction Arrhythmic Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(14):1600-9.
20. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Друк И.В. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2008;6:2-7.
Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Druk I.V. Heart rhythm disturbances in undifferentiated connective tissue dysplasia. *Attending doctor*. 2008;6:2-7 (in Russian).
21. Нечаева Г.И., Лялюкова Е.А., Дрокина О.В. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования. *Лечащий врач*. 2014;6:72-5.
Nechaeva G.I., Lyalukova E.A., Drokina O.V. Cardiovascular syndromes of connective tissue dysplasia in young people: frequency of registration, formation factors. *Attending doctor*. 2014;6:72-5 (in Russian).
22. Желтухова Е.В. Клинико-электрофизиологическая характеристика манифестных и латентных нарушений ритма сердца и проводимости сердца при пролапсе митрального клапана. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1989.
Zheltukhova E.V. Clinical and electrophysiological characteristics of manifest and latent disturbances of heart rhythm and cardiac conduction in mitral valve prolapse. Author's abstract. dis. ... Cand. Sci. (Med.). Tomsk, 1989 (in Russian).
23. Земцовский Э.В., Горбунова В.Н. Еще раз о наследственных нарушениях соединительной ткани и правомерности диагноза «Синдрома дисплазии соединительной ткани». *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2013;4:42-50.
Zemtsovsky E.V., Gorbunova V.N. Once again about hereditary connective tissue disorders and the validity of the diagnosis of "Connective tissue dysplasia syndrome." *New St. Petersburg medical statements*. 2013;4:42-50 (in Russian).
24. Тимофеева Е.П., Картсева Т.В., Рыбиченко Т.И., Скосырева Г.А. Modern view of the undifferentiated connective tissue dysplasia. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2012;4(1):112-6.
25. Yakovlev VM, Khait GYa, Gusev SV. Electro-physiological remodeling of the left ventricle in hereditary cardiac connective tissue dysplasia: conceptual model of electrogenesis. *Medical Bulletin of the North Caucasus* 2008;2:68-72.
26. Cordas TA, Rossi EG. Mitral valve prolapse and panic disorder. *Arg Bras Cardiol* 2001;56(2):139-42.
27. Domnitskaya TM, Dyachenko AV, Domnitsky MV. The clinical significance of the use of magnesium orotate in adolescents with the syndrome of the cardiac connective tissue dysplasia. *Cardiology*. 2005;3:76-81.
28. Григорян С.В., Адамян Л.А., Степуренко Л.А. Синдром пролабирования митрального клапана и нарушение ритма сердца. *Кардиология*. 1996;12:54-5.
Grigoryan S.V., Adamyan L.A., Stepurenko L.A. Mitral valve prolapse syndrome and cardiac arrhythmia. *Cardiology*. 1996;12:54-5 (in Russian).
29. Schaal SF. Ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Cardiovasc Clin* 1992;22:307-16.
30. Национальные рекомендации по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани. 2012.
National recommendations for the diagnosis and treatment of hereditary connective tissue disorders. 2012 (in Russian).
31. Bonow RO, Carabello B, Chatterjee K et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52(13):e1-142.
32. Кручина Т.К., Ковальчук Т.С., Васичкина Е.С., Татарский Б.А. Опыт применения пропafenона у новорожденных и детей раннего возраста с нарушениями ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3462.
Kruchina T.K., Kovalchuk T.S., Vasichkina E.S., Tatarsky B.A. Experience with the use of propafenone in newborns and young children with cardiac arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3462 (in Russian).
33. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J et al. EHRA/HRS/APHRs expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace* 2014;16(9):1257-83.
34. Фогорос Р.Н. Антиаритмические средства. Изд. 2-е. М.: Бином, 2009.
Fogoros R.N. Antiarrhythmic drugs. Ed. 2nd. Moscow: Binom, 2009 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Миллер Ольга Николаевна – проф. каф. неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0002-0903-1757. E-mail: miller.olga@list.ru

Поступила в редакцию: 21.03.2024

Поступила после рецензирования: 27.03.2024

Принята к публикации: 28.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Olga N. Miller – Professor, Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-0903-1757. E-mail: miller.olga@list.ru

Received: 21.03.2024

Revised: 27.03.2024

Accepted: 28.03.2024



Коморбидность дислипидемии и заболеваний пародонта

Д.И. Трухан✉, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Дислипидемии – повышенное содержание в крови холестерина, триглицеридов и атерогенных липопротеинов и/или снижение содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. Дислипидемии относят к основным биологическим факторам риска хронических неинфекционных заболеваний наряду с избыточной массой тела и ожирением, артериальной гипертензией и гипергликемией. Начальный этап коррекции дислипидемии начинается с диетических рекомендаций, в которых важное место занимают омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Рассмотрены эффекты основных веществ, входящих в состав комбинированного нутрицевтика Холестерол Контроль: омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, в том числе эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, красного дрожжевого риса, коэнзима Q₁₀, – которые позволяют считать его нутрицевтиком выбора у лиц низкого и умеренного риска с умеренно повышенными холестерином и триглицеридами, отсутствием показаний для приема статинов или наличием противопоказаний к их приему. Пародонтит является шестым по распространенности заболеванием в мире (среди стоматологической патологии – вторым после кариеса) и первой причиной потери зубов у взрослых. В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», в рамках которой рассматривается двунаправленная связь патологии пародонта с системными заболеваниями. Мы провели поиск в информационных базах PubMed и Scopus статей, опубликованных до 15.02.2024, в которых рассматривалась взаимосвязь дислипидемии и патологии пародонта. Полученные результаты свидетельствуют о наличии двунаправленной взаимосвязи между дислипидемией и патологией пародонта. Проведенный анализ показал позитивное влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и коэнзима Q₁₀ на воспалительный процесс в ткани пародонта, что позволяет рассматривать нутрицевтик Холестерол Контроль в качестве адъювантной терапии у коморбидных пациентов с дислипидемией и патологией пародонта, а также профилактики липидных нарушений у больных с заболеваниями пародонта.

Ключевые слова: дислипидемия, холестерин, триглицериды, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, коэнзим Q₁₀, красный дрожжевой рис, профилактика, нутрицевтик, патология пародонта, пародонтит, коморбидность.

Для цитирования: Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность дислипидемии и заболеваний пародонта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 21–30. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00384

Comorbidity of dyslipidemia and periodontal diseases

Dmitry I. Trukhan✉, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Dyslipidemia – increased blood levels of cholesterol, triglycerides and atherogenic lipoproteins and/or decreased levels of anti-atherogenic high-density lipoproteins. Dyslipidemia is considered one of the main biological risk factors for chronic non-communicable diseases, along with overweight and obesity, arterial hypertension and hyperglycemia. The initial stage of correction of dyslipidemia begins with dietary recommendations, in which omega-3 polyunsaturated fatty acids occupy an important place. The effects of the main substances included in the combined nutraceutical Cholesterol Control are considered: omega-3 polyunsaturated fatty acids, including eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, red yeast rice, coenzyme Q₁₀, which allows us to consider it the nutraceutical of choice for low and moderate risk individuals with moderately elevated cholesterol and triglycerides, no indications for taking statins or the presence of contraindications to taking them. Periodontitis is the sixth most common disease in the world (second among dental pathologies after caries) and the leading cause of tooth loss in adults. At the beginning of the 21st century, the concept of “periodontal medicine” was formed, within the framework of which the bidirectional connection of periodontal pathology with systemic diseases of the body is considered. We searched the PubMed and Scopus information databases for articles published before 02/15/2024 that examined the relationship between dyslipidemia and periodontal pathology. The results obtained indicate the presence of a bidirectional relationship between dyslipidemia and periodontal pathology. The analysis showed the positive effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids and coenzyme Q₁₀ on the inflammatory process in periodontal tissue and allows us to consider the nutraceutical Cholesterol Control as an adjuvant therapy in comorbid patients with dyslipidemia and periodontal pathology, as well as for the prevention of lipid disorders in patients with periodontal diseases.

Keywords: dyslipidemia, cholesterol, triglycerides, omega-3 polyunsaturated fatty acids, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, coenzyme Q₁₀, red yeast rice, prevention, nutraceutical, periodontal pathology, periodontitis, comorbidity.

For citation: Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Comorbidity of dyslipidemia and periodontal diseases. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 21–30 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00384

Дислипидемии – повышенное содержание в крови холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и атерогенных липопротеинов и/или снижение содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности [1]. В клинических рекомендациях «Нарушения липидного обмена» понятие дислипидемии подразумевает состоя-

ния, когда концентрации липидов и липопротеинов крови выходят за пределы нормы [2]. В Национальном руководстве «Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации» [3] дислипидемии относят к основным биологическим факторам риска хронических неинфекционных заболеваний наряду с избыточной массой тела и ожирением, артериальной гипертензией и гипергликемией [3]. Роль повышенного уровня ХС, входящего в состав липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и др., апопротеин В содержащих липопротеинов, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не вызывает сомнения, поскольку убедительно продемонстрирована генетическими, наблюдательными и интервенционными исследованиями [3, 4].

Наиболее актуальные данные о распространенности нарушений липидного обмена в Российской Федерации получены в ходе многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ: распространенность гиперхолестеринемии составила 58,4% (уровень общего ХС $\geq 5,0$ ммоль/л), а гипертриглицеридемии – 30,2% у мужчин и 20,1% у женщин [2].

Решение о тактике лечения рекомендуется принимать в зависимости от исходного уровня сердечно-сосудистого риска [2]. Начальный этап коррекции дислипидемии начинается с диетических рекомендаций [2, 3], в которых важное место занимают омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Наблюдательные исследования подтверждают рекомендации о том, что потребление рыбы по крайней мере дважды в неделю и омега-3-ПНЖК в низких дозах в качестве пищевой добавки могут снижать риск сердечно-сосудистой смерти и инсульта в первичной профилактике без влияния на метаболизм липопротеинов плазмы [2, 5].

Низкое потребление ПНЖК связано с более высокой частотой внезапной смерти, тогда как при потреблении ПНЖК отмечается значительное снижение риска (на 45–70%) [3]. Снижение риска ишемической болезни сердца связано с увеличением доли ПНЖК в рационе на 25% [3, 6].

Наиболее важными омега-3-ПНЖК являются эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК). Организм человека не способен синтезировать эти жирные кислоты из более простых веществ, накопление длинноцепочечных ЭПК и ДГК в тканях происходит в результате непосредственного поступления их из пищи [7, 8].

В качестве возможного выбора мы предлагаем рассмотреть биологически активную добавку к пище ГОЛД'Н АПОТЕКА Холестерол Контрол (GOLD'N АРОТНЕКА Cholesterol Control). В ее состав входят омега-3-ПНЖК, в том числе ЭПК и ДГК, ферментированный красный рис (монаколин или красный дрожжевой рис), коэнзим Q₁₀ – CoQ₁₀ (убихинон).

Исследования последнего десятилетия продемонстрировали высокую частоту атеросклеротических ССЗ у пациентов с гиперлипидемией и гипертриглицеридемией, несмотря на использование статинов. Учитывая связь высоких уровней ТГ с повышенным уровнем ХС и

низким уровнем ХС липопротеинов высокой плотности, рекомендации Американской кардиологической ассоциации (АНА) и Американского колледжа кардиологов (ACC) рекомендуют рассматривать повышенные уровни ТГ как «повышающий риск фактор» для профилактики и лечения атеросклеротических ССЗ и использование омега-3-ПНЖК у пациентов со стойко повышенным уровнем тяжелой гипертриглицеридемии [9].

В последнем метаанализе показано значительное влияние омега-3-ПНЖК на некоторые исходы ССЗ, особенно на фатальные и тотальные инфаркты миокарда. Несмотря на наиболее интенсивные исследования омега-3 жирных кислот при ССЗ, было продемонстрировано, что их преимущества распространяются на множество систем и патологий, включая аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, хронические заболевания почек, заболевания центральной нервной системы и, совсем недавно, пандемию COVID-19 [9]. Лечение гиперхолестеринемии статинами приводит к значительному снижению сердечно-сосудистого риска; однако люди с хорошо контролируемым уровнем ХС ЛПНП, но сохраняющимся высоким уровнем ТГ, остаются в группе повышенного риска. Генетические и эпидемиологические исследования показали, что повышенные уровни ТГ натошак связаны с сердечно-сосудистыми событиями. В эффективных дозах омега-3-ПНЖК, такие как ЭПК и ДГК, снижают уровень ТГ, но могут обладать дополнительными атеропротекторными свойствами по сравнению с другими препаратами, снижающими ТГ, такими как ниацин и фибраты [10].

В обзоре 2023 г. отмечается, что проспективные когортные исследования демонстрируют связь между более высоким потреблением ЭПК+ДГК или более высокими уровнями ЭПК и ДГК в организме и более низким риском развития ССЗ, особенно ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, а также сердечно-сосудистой смертности среди населения в целом. Кардиопротекторный эффект ЭПК и ДГК обусловлен благоприятной модуляцией ряда факторов риска ССЗ [11]. ЭПК высокой степени очистки одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для профилактики ССЗ у пациентов с высоким риском [12]. Это одобрение основано на 25% снижении риска сердечно-сосудистых событий, наблюдаемом при ее применении в заранее определенной первичной комбинированной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) в знаковом исследовании REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial) [13].

К пищевым добавкам, влияющим на липидный профиль, относится красный дрожжевой рис (монаколин), действие которого, как и статинов, связано с ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы [2, 14]. Основными компонентами красного дрожжевого риса, снижающими уро-

вень ХС, являются монаколины, в частности монаколин К, который структурно идентичен ловастатину и нацелен на тот же ключевой фермент биосинтеза ХС. Прием монаколина снижает уровень ХС ЛПНП примерно на 15–25% по сравнению с плацебо с эффектом, аналогичным эффекту низких доз статинов I поколения у пациентов с легкой и умеренной дислипидемией [14, 15]. Красный дрожжевой рис также продемонстрировал полезное снижение ХС ЛПНП до 45% по сравнению с плацебо [15, 16]. Красный дрожжевой рис в дозе, обеспечивающей около 3 мг/сут монаколина К, хорошо переносится, а профиль нежелательных явлений аналогичен таковому у статинов в низких дозах [15, 17].

Ряд исследований показывают, что использование красного дрожжевого риса связано с улучшением функции эндотелия и жесткости артерий, тогда как долгосрочные исследования подтверждают его роль в предотвращении сердечно-сосудистых событий [15, 18]. Несмотря на статиноподобный механизм действия, риск, связанный с приемом от 3 до 10 мг монаколина К в день, минимален (легкая миалгия у пациентов с тяжелой непереносимостью статинов) [18]. Монаколин К можно применять, с учетом доказанной клинической эффективности и безопасности, у лиц низкого и умеренного риска с умеренно повышенным ХС ЛПНП и отсутствием показаний для приема статинов [15, 18].

В итальянском двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с параллельными группами проверяли эффект 8-недельного приема мягких таблеток, содержащих красный дрожжевой рис (2,8 мг монаколинов) и омега-3-ПНЖК (588 мг рыбьего жира, стандартизовано по ПНЖК: 350 мг ЭПК, 45 мг ДГК) по сравнению с плацебо [19]. Испытываемый комбинированный нутрицевтик очень хорошо переносился, и после 8 нед приема он сопровождался снижением уровня ХС ЛПНП на 17,3±3,4%, общего ХС – на 12,1±2,2%, апопротеина В – на 22,3±4,3% и С-реактивного белка – на 14,9±1,8%, а также значительным улучшением объема пульса – на 5,0±0,9%.

СоQ₁₀ является незаменимым липидом, выполняющим множество клеточных функций, таких как транспорт электронов для клеточного дыхания, антиоксидантная защита, окислительно-восстановительный гомеостаз и подавление ферроптоза [20]. В недавнем обзоре британских ученых отмечено, что вторичные нарушения СоQ₁₀ распространены и могут возникать по разным причинам. К ним относятся мутации в генах, не связанные напрямую с синтетическим путем, снижение уровня СоQ₁₀, вызванное окислительным стрессом, и эффекты фармакологических агентов, таких как статины. СоQ₁₀ имеет ключевое значение в клеточном метаболизме [20, 21]. Помимо своей роли в окислительном фосфорилировании митохондрий, он является основным эндогенным антиоксидантом и играет роль в метаболизме сульфидов, липидов и аминокислот. Вторичный дефицит СоQ₁₀ связан с широким спектром заболеваний.

СоQ₁₀ рассматривается в качестве эффективного дополнительного средства при лечении целого ряда заболеваний, прежде всего при патологических расстройствах сердечно-сосудистой системы, таких как атеросклероз и дислипидемии, острая и хроническая ишемическая болезнь сердца, недостаточность кровообращения различной этиологии – кардиомиопатии, артериальная гипертензия (включая диастолическую дисфункцию сердца вследствие гипертензии и других причин) [22]. Эффективность применения СоQ₁₀ в кардиологической практике отмечена в многочисленных публикациях [23–25].

В рамках исследования Q-SYMBIO [26] был проведен анализ эффекта добавок СоQ₁₀ в европейской когорте. У этих пациентов относительный риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) снизился на 67%, сердечно-сосудистой смертности – на 53% и смертности от всех причин – на 55%; кроме того, фракция выброса левого желудочка значительно улучшилась (на 6%), чего не наблюдалось в оригинальном исследовании, хотя уровни NT-proBNP существенно не изменились.

Таким образом, входящие в состав биологически активной добавки к пище Холестерол Контрол компоненты способствуют поддержанию здоровья сердечно-сосудистой системы, снижению повышенных уровней ХС и ТГ, увеличению энергетического потенциала и антиоксидантной защите организма. Холестерол Контрол можно рассматривать в качестве нутрицевтика выбора у лиц низкого и умеренного риска с умеренно повышенными ХС ЛПНП и ТГ, отсутствием показаний для приема статинов или наличием противопоказаний к их приему.

Патология пародонта и дислипидемия

Пародонтит – заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [27]. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваниями полости рта страдают почти 3,5 млрд человек [28]. Среди стоматологической патологии хронические воспалительные заболевания пародонта (гингивит, пародонтит) занимают после кариеса второе место по распространенности. Признаки хронического воспаления десен отмечаются у более 60% населения европейских стран и примерно 50% населения США [29].

Американская академия пародонтологии рассматривает пародонтит как воспалительное заболевание бактериального происхождения [30]. Пародонтит часто ошибочно воспринимается исключительно как стоматологическое заболевание, является хроническим заболеванием, характеризующимся воспалением опорных структур зуба и связанным с хроническим системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [31]. Пародонтит является фактором риска развития системного воспаления в результате попадания в кровь бактерий и воспалительных/провоспалительных цитокинов,

что, соответственно, может влиять на другие органы и системы организма.

В качестве вероятной биологической связи с повышенным сердечно-сосудистым риском рассматривается системное воспаление низкой (слабой) степени (низкосортное, низкоуровневое системное воспаление) [32–34].

В многочисленных эпидемиологических и клинических исследованиях продемонстрирована тесная двусторонняя связь заболеваний пародонта с дислипидемией, а также с метаболическим синдромом и его другими компонентами: абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, гипергликемией, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, что рассмотрено в наших предыдущих обзорах [29, 35–40].

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что дислипидемия может быть связана с патологией пародонта у соматически здоровых людей [41–47]. Так, в иранском исследовании [44] средние значения общего ХС (группа пародонтита – 218,11±29,77, контрольная группа – 162,31±48,4) и ТГ (группа пародонтита – 209,77±44,30, контрольная группа – 125,60±44,16) были значительно выше у пациентов с пародонтитом ($p < 0,001$). Частота патологических значений общего ХС и ТГ были значительно выше в группе пародонтита по сравнению с лицами со здоровым пародонтом ($p = 0,002$ и $p = 0,015$ соответственно). В индийском исследовании [45] у пациентов с хроническим пародонтитом отмечено существенное повышение уровня общего ХС и ХС ЛПНП ($p < 0,05$) по сравнению с лицами со здоровым пародонтом. Ассоциация пародонтита и дислипидемии также получила подтверждения в последних метаанализах [48, 49]. При нехирургическом лечении заболеваний пародонта отмечается улучшение показателей липидного профиля у больных пародонтитом [50, 51].

Американский консенсус по пародонтиту и атеросклеротическим ССЗ рекомендует информировать пациентов с умеренным и тяжелым пародонтитом о вероятном повышенном риске ССЗ и необходимости пройти кардиологическое обследование [52]. Заболевания полости рта могут представлять собой модифицируемый фактор риска системного хронического воспаления и, следовательно, кардиометаболических нарушений [53].

В испанском исследовании [54] общее количество жирных кислот плазмы, насыщенных, n-6 полиненасыщенных и мононенасыщенных жирных кислот, индекс перекисной способности, растворимый VCAM (молекула сосудистой клеточной адгезии), фактор некроза опухоли α , общий ХС, ХС липопротеинов очень низкой плотности и ТГ были значительно выше в группе с пародонтитом по сравнению с группой без пародонтита. Авторы указывают на наличие взаимосвязи между пародонтитом, профилем жирных кислот плазмы и увеличением метаболических факторов риска ССЗ.

Омега-3-ПНЖК, в том числе ЭПК и ДГК, при заболеваниях пародонта

Австралийские ученые [55] отмечают, что прием внутрь омега-3-ПНЖК, в том числе ДГК и ЭПК, приво-

дит к их включению в мембранные фосфолипиды, которые могут изменить выработку эйкозаноидов после стимуляции во время иммунного ответа. Эти эйкозаноиды способствуют уменьшению хронического воспаления, что привело к предположению, что омега-3-ПНЖК являются возможным модулятором воспаления и могут снизить тяжесть заболеваний пародонта. Американские ученые [56] указывают, что омега-3-ПНЖК участвуют в модуляции иммуновоспалительных реакций при пародонтите.

В американском двойном слепом плацебо-контролируемом параллельном исследовании [57] продолжительностью 3 мес отмечено, что пероральный прием ДГК уменьшал среднюю глубину карманов ($-0,29 \pm 0,13$; $p = 0,03$) и десневой индекс ($-0,26 \pm 0,13$; $q = 0,04$). Значительные различия были обнаружены между ДГК и контролем как для уровня С-реактивного белка десневой жидкости ($-5,3$ нг/мл, $p = 0,03$), так и для интерлейкина-1 β ($-20,1$ пг/мл, $p = 0,02$).

В обзоре американских ученых [58] отмечено, что ДГК используется для лечения ряда различных заболеваний, включая заболевания пародонта и воспалительные заболевания кишечника. Благоприятно изменяя выработку цитокинов и рекрутирование макрофагов, состав кишечной микробиоты и целостность кишечника, воспаление, вызванное липополисахаридами и жирами, а также передачу сигналов инсулина, ДГК может быть ключевым инструментом в предотвращении метаболического синдрома.

В обзоре бразильских ученых [59] указывается на профилактический эффект, связанный с уровнями ДГК и ЭПК в плазме, против прогрессирования заболеваний пародонта. Этот эффект может быть связан с антибактериальной активностью ДГК и ЭБК против планктонных и биопленочных форм пародонтальных патогенов *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* [60] и *Streptococcus mutans* [61], продемонстрированных китайскими учеными. Бразильские ученые [62] идентифицировали 165 белков пародонтопатогенов, которые могут взаимодействовать с ДГК и ЭПК.

В египетском параллельном двойном клиническом исследовании [63] оценивали включение в базовое лечение пародонтита омега-3-ПНЖК, включая ДГК и ЭПК, с добавлением ацетилсалициловой кислоты по сравнению с плацебо. Исследователи отметили значительное уменьшение глубины пародонтального кармана (PPD) и усиление клинического прикрепления (CAL) через 3 и 6 мес в группе омега-3 по сравнению с исходным уровнем и контрольной группой ($p < 0,05$). Авторы рекомендуют пищевые добавки с омега-3-ПНЖК для усиления базовой пародонтальной терапии. В иранском рандомизированном клиническом исследовании [64] показатели CAL и PPD при приеме омега-3-ПНЖК (в том числе 180 мг ЭПК, 120 мг ДГК) значительно улучшились через 3 мес по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,001$) и контрольной группой ($p = 0,001$).

В польском рандомизированном клиническом исследовании [65] через 3 мес в группе, получавшей омега-3-

ПНЖК, в том числе ДГК и ЭПК, по сравнению с контрольной группой наблюдались статистически значимое снижение кровотечения при зондировании (bleeding on probing – BoP) и улучшение CAL. Более того, статистически значимо более высокий процент закрытых карманов (глубина зондирования ≤ 4 мм без BoP) был достигнут в группе дополнительного лечения по сравнению с контрольной группой после 3 мес лечения.

В индийском рандомизированном контролируемом исследовании [66] эффективности омега-3 ПНЖК, включая ДГК и ЭПК, статистический анализ продемонстрировал значительное уменьшение PPD ($t=65,56$, $p=0,000$ и $t=51,69$, $p=0,000$) через 1 и 3 мес соответственно в тестовой группе по сравнению с исходной и контрольной группой. Наблюдалось значительное увеличение уровня CAL ($t=63,29$, $p=0,000$ и $t=31,03$, $p=0,000$) через 1 и 3 мес соответственно в тестовой группе по сравнению с исходной и контрольной группой.

Результаты клинических исследований обобщены в целом ряде метаанализов, опубликованных в последние годы. В немецком метаанализе [67] показано, что омега-3-ПНЖК оказывают положительное влияние на заживление пародонтальных ран в отношении уменьшения PPD и увеличения уровня CAL. Британский метаанализ [68, 69] показал статистически значимое уменьшение PPD, увеличение CAL и снижение BoP при вмешательствах, связанных с применением омега-3-ПНЖК.

В метаанализе ученых из Нидерландов [70] показано, что дополнительное использование омега-3-ПНЖК к нехирургическому лечению пародонтита привело к снижению PPD на 0,39 мм (95% доверительный интервал – ДИ -0,58–0,21) и увеличению CAL на 0,41 мм (95% ДИ -0,63–0,19). В южнокорейском метаанализе [71] также показаны статистически значимое уменьшение PPD (стандартизованная средняя разница – SMD -0,81, абсолютная средняя разница – MD -0,44 мм), увеличение CAL (SMD -0,77, MD -0,51 мм) и снижение BoP (SMD -0,65, MD -9,45%) для вмешательств с использованием омега-3-ПНЖК.

В бельгийском метаанализе [72] отмечена статистически значимая разница в снижении PPD (SMD -0,78; 95% ДИ -1,02–0,54; $p<0,0001$) и уменьшении потери CAL (SMD -0,80; 95% ДИ -1,04–0,56; $p<0,0001$) при использовании омега-3-ПНЖК в качестве вспомогательного средства при нехирургическом лечении пародонтита.

В бразильском [73] и индийском [74] метаанализах также наглядно показано, что использование омега-3-ПНЖК в качестве адъювантной терапии пародонтита оказывает значительное позитивное влияние на уровень CAL и PPD через 3 и 6 мес терапии.

В систематическом обзоре немецких стоматологов, опубликованном в 2023 г., отмечается, что диетические вмешательства (прежде всего применение нутрицевтиков) в настоящее время становятся важным дополнением к нехирургической пародонтальной терапии [75].

Содержание биологически активных веществ в суточной дозе нутрицевтика Холестерол Контрол
The content of biologically active substances in the daily dose of nutraceuticals Cholesterol Control

Биологически активные вещества	Содержание в 2–3 капсулах (суточной дозировке), мг	% от адекватного уровня потребления*
Омега-3-ПНЖК	334–501	17–25
ЭПК	190–285	32–48
ДГК	124–186	18–27
CoQ ₁₀	33–50	110–167**

*Согласно Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), глава II, раздел 1, приложение 5; **не превышает верхний допустимый уровень потребления согласно Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), глава II, раздел 1, приложение 5.

Следовательно, нутрицевтики, содержащие в составе омега-3-ПНЖК, в том числе длинноцепочечные ЭПК и ДГК, целесообразно использовать в качестве адъювантной терапии при лечении заболеваний пародонта.

В качестве нутрицевтика выбора у больных с заболеваниями пародонта можно рассматривать биологически активную добавку к пище ГОЛД'Н АПОТЕКА Холестерол Контрол (GOLD'N АПОТНЕКА Cholesterol Control). Рекомендации по применению: взрослым принимать по 2–3 капсулы в день во время еды. Суточное содержание омега-3-ПНЖК, в том числе ЭПК и ДГК, в нутрицевтике Холестерол Контрол в большинстве случаев соответствует рассмотренным в клинических исследованиях и метаанализах, посвященных изучению влияния омега-3-ПНЖК на ткани пародонта (см. таблицу).

CoQ₁₀ при заболеваниях пародонта

Заболевания пародонта – это воспалительный процесс, возникающий в результате взаимодействия бактериальной атаки и воспалительной реакции хозяина. Считается, что массивы молекул в тот или иной момент опосредуют воспалительную реакцию, среди них свободные радикалы и активные формы кислорода (АФК). Пародонтальные патогены могут вызывать перепроизводство АФК и, таким образом, вызывать разрушение коллагена и клеток пародонта. Когда АФК удаляются антиоксидантами, деградация коллагена может уменьшиться. Убихинол (восстановленная форма CoQ₁₀) служит эндогенным антиоксидантом, который увеличивает концентрацию CoQ₁₀ в пораженной десне и эффективно подавляет прогрессирующее воспаление пародонта [76].

В британском обзоре [77] отмечается, CoQ₁₀ имеет потенциальное значение при заболеваниях пародонта, поскольку обладает мощным антибактериальным, ан-

тиоксидантным и противовоспалительным действием. В нескольких исследованиях был выявлен дефицит CoQ₁₀ в биопсиях десен пораженной ткани по сравнению с биопсиями, взятыми из здоровых участков у тех же пациентов [77]. При нехирургическом лечении пародонтита системный CoQ₁₀ применяется 2 или 3 раза в день в течение 6 нед до 4 мес [78]. Чаще CoQ₁₀ при пародонтитах применяется местно.

В метаанализе [79], изучавшем эффективность местного применения геля CoQ₁₀ у пациентов с пародонтитом, показано, что CoQ₁₀ может значительно снизить индекс зубного налета (SMD -0,64; 95% ДИ -1,03--0,26, $p=0,002$; I₂ 85,7%), BoP (SMD -1,05; 95% ДИ -1,70--0,41; $p=0,001$; I₂ 89,5%), PPD (SMD -0,96; 95% ДИ -1,35--0,58, $p<0,001$, I₂ 84,7%), CAL (SMD -0,73; 95% ДИ от -1,23--0,22; $p=0,005$; I₂ 87,8%) и десневой индекс (SMD -0,63; 95% ДИ -0,97--0,28; $p=0,001$; I₂=72,8%) при пародонтите. Анализ подгрупп показал, что CoQ₁₀ имел более сильный эффект снижения при внутрикарманном введении, а не при местном применении.

Литература / References

- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Темникова Е.А. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. Гериатрические аспекты в кардиологии. СПб.: СпецЛит, 2022. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48110916>
Trukhan D.I., Filimonov S.N., Temnikova E.A. Diseases of the cardiovascular system: clinical picture, diagnosis and treatment. Geriatric aspects in cardiology. Saint Petersburg: SpetsLit, 2022. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48110916> (in Russian).
- Клинические рекомендации. Нарушения липидного обмена. Одобрено на заседании Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (заседание от 27.12.2022). Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1
Clinical recommendations. Lipid metabolism disorders. Approved at a meeting of the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (meeting dated December 27, 2022). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1 (in Russian).
- Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235
Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines 2022. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2022;21(4):3235. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235 (in Russian).
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38(32):2459-72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
- Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB et al. Plasma Phospholipid Long-Chain – 3 Fatty Acids and Total and Cause-Specific Mortality in Older Adults. *Ann Intern Med* 2013;158(7):515-25. DOI: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00003
- Yang Q, Zhang Z, Gregg EW et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2014;174(4):516-24. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.13563
- Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3(3):CD003177. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub5
- Watanabe Y, Tatsuno I. Omega-3 polyunsaturated fatty acids focusing on eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in the prevention of cardiovascular diseases: a review of the state-of-the-art. *Expert Rev* *Clin Pharmacol* 2021;14(1):79-93. DOI: 10.1080/17512433.2021.1863784
- Rodriguez D, Lavie CJ, Elagizi A, Milani RV. Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Health. *Nutrients* 2022;14(23):5146. DOI: 10.3390/nu14235146
- Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(5):1135-47. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313286
- Djuricic I, Calder PC. Pros and Cons of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Health. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2023;63:383-406. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-051921-090208
- Trivedi K, Le V, Nelson JR. The case for adding eicosapentaenoic acid (icosapent ethyl) to the ABCs of cardiovascular disease prevention. *Postgrad Med* 2021;133(1):28-41. DOI: 10.1080/00325481.2020.1783937
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380(1):11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
- Cicero AFG, Fogacci F, Banach M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2019;15(3):192-9. DOI: 10.14797/mdcj-15-3-192
- Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, Toth PP. Red Yeast Rice for the Improvement of Lipid Profiles in Mild-to-Moderate Hypercholesterolemia: A Narrative Review. *Nutrients* 2023;15(10):2288. DOI: 10.3390/nu15102288
- Lu Z, Kou W, Du B et al. Effect of Xuezhikang, an Extract From Red Yeast Chinese Rice, on Coronary Events in a Chinese Population With Previous Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2008;101(12):1689-93. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.056
- Mazza A, Schiavon L, Rigatelli G et al. The short-term supplementation of monacolin K improves the lipid and metabolic patterns of hypertensive and hypercholesterolemic subjects at low cardiovascular risk. *Food Funct* 2018;9(7):3845-52. DOI: 10.1039/c8fo00415c
- Cicero AFG, Fogacci F, Zambon A. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(5):620-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.056
- Fogacci F, Giovannini M, Di Micolli V et al. Evaluation of the effect of a dietary supplementation with a red yeast rice and fish oil-containing nutraceutical on lipid pattern, high sensitivity C-reactive protein, and endothelial function in moderately hypercholesterolaemic subjects: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arch Med*

Заключение

Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о наличии двунаправленной связи между дислипидемией и патологией пародонта и позволяют вести речь об их коморбидности. Позитивное влияние омега-3-ПНЖК и CoQ₁₀ на воспалительный процесс в ткани пародонта позволяет рассматривать Холестерол Контрол не только как нутрицевтик выбора для профилактики и лечения дислипидемии у лиц с умеренно повышенными ХС ЛПНП и ТГ, но и у коморбидных пациентов с дислипидемией и заболеваниями пародонта, и у пациентов с пародонтитом без дислипидемии в качестве адьювантной терапии и профилактики дислипидемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

- Sci Atheroscler Dis* 2023;8:e182-e189. DOI: 10.5114/amsad/177444
20. Mantle D, Turton N, Hargreaves IP. Depletion and Supplementation of Coenzyme Q₁₀ in Secondary Deficiency Disorders. *Front Biosci* (Landmark Ed) 2022;27(12):322. DOI: 10.31083/j.fbl2712322
 21. Hargreaves I, Heaton RA, Mantle D. Disorders of Human Coenzyme Q₁₀ Metabolism: An Overview. *Int J Mol Sci* 2020;21(18):6695. DOI: 10.3390/ijms21186695
 22. Аронов Д.М. Применение коэнзима Q₁₀ в кардиологической практике. *РМЖ*. 2004;15:905. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Primenenie_koenzima_Q10_v_kardiologicheskoy_praktike/#ixzz8UcUZtEBA
 - Aronov D.M. Application of coenzyme Q₁₀ in cardiological practice. *RMJ*. 2004;15:905. Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Primenenie_koenzima_Q10_v_kardiologicheskoy_praktike/#ixzz8UcUZtEBA (in Russian).
 23. Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Шашурин Д.А. Коэнзим Q₁₀ в кардиологической практике – теоретические основы и результаты клинических исследований. *РМЖ*. 2009; 18: 1177. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Koenzim_Q10_v_kardiologicheskoy_praktike__teoreticheskie_osnovy_i_rezulytaty__klinicheskikh_issledovaniy/#ixzz8UcZmFdtQ
 - Medvedev O.S., Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Shashurin D.A. Coenzyme Q₁₀ in cardiological practice – theoretical foundations and results of clinical studies. *RMJ*. 2009; 18: 1177. Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Koenzim_Q10_v_kardiologicheskoy_praktike__teoreticheskie_osnovy_i_rezulytaty__klinicheskikh_issledovaniy/#ixzz8UcZmFdtQ (in Russian).
 24. Дзугкоев С.Г., Гармаш О.Ю., Дзугкоева Ф.С. Патогенетическое обоснование применения ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы и антиоксиданта коэнзима Q₁₀ в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2793. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2793
 - Dzugkoev S.G., Garmash O.Yu., Dzugkoeva F.S. Pathogenetic rationale for using an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and an antioxidant coenzyme Q₁₀ in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2793. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2793 (in Russian).
 25. Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л. Коэнзим Q₁₀ в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и мета-анализ. *Кардиология*. 2022;62(6):3-14. DOI: 10.18087/cardio.2022.6.n2050
 - Mareev V.Yu., Mareev Yu.V., Begrambekova Yu.L. Coenzyme Q₁₀ in the treatment of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology*. 2022;62(6):3-14. DOI: 10.18087/cardio.2022.6.n2050 (in Russian).
 26. Mortensen AL, Rosenfeldt F, Filipiak KJ. Effect of coenzyme Q₁₀ in Europeans with chronic heart failure: A sub-group analysis of the Q-SYMBIO randomized double-blind trial. *Cardiology Journal* 2019;(26):147-6.
 27. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит. Режим доступа: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/
 - Clinical guidelines (treatment protocols) in the diagnosis of periodontitis. Available at: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014 (in Russian).
 28. Всемирная организация здравоохранения. Информационные бюллетени. Охрана здоровья полости рта. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
 - World Health Organization. Oral health. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health> (in Russian).
 29. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;(11):15-24. DOI: 10.24412/2311-1623-2016-11-15-24
 - Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Relationship between periodontal and cardiovascular diseases. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2016;(11):15-24. DOI: 10.24412/2311-1623-2016-11-15-24 (in Russian).
 30. Van Dyke TE, Starr JR. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc* 2013;2(6):e000657. DOI: 10.1161/JAHA.113.000657
 31. O'Dwyer MC, Furgal A, Furst W et al. The Prevalence of Periodontitis Among US Adults with Multimorbidity Using NHANES Data 2011-2014. *J Am Board Fam Med* 2023;36(2):313-24. DOI: 10.3122/jabfm.2022.220207R1
 32. Pietropaoli D, Cairo F, Citterio F et al. Italian working group on Hypertension and Periodontitis (Hy-Per Group). Practical Guidelines for Patients with Hypertension and Periodontitis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2023;30(1):7-16. DOI: 10.1007/s40292-022-00553-2
 33. Del Pinto R, Landi L, Grassi G et al; Italian working group on Hypertension, Periodontitis (Hy-Per Group). Hypertension and periodontitis: A joint report by the Italian society of hypertension (SIIA) and the Italian society of periodontology and implantology (SIdP). *Oral Dis* 2023;29(2):803-14. DOI: 10.1111/odi.14009
 34. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность ревматоидного артрита и заболеваний пародонта. *Медицинский совет*. 2024;18(5):60-9. DOI: 10.21518/ms2024-079
 - Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Comorbidity of rheumatoid arthritis and periodontal diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):60-9. DOI: 10.21518/ms2024-079 (in Russian).
 35. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? *Consilium Medicum*. 2015;17(5):73-9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074>
 - Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Periodontal and cardiovascular diseases: In parallel or in a bundle? *Consilium Medicum*. 2015;17(5):73-9. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074> (in Russian).
 36. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015;(17):12-6. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25450351>
 - Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Some aspects of comorbidity of periodontitis and cardiovascular diseases. *Medical advice*. 2015;(17):12-6. Available at: <http://elibrary.ru/item.asp?id=25450351> (in Russian).
 37. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю., Иванова Д.С. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения с изменениями органов и тканей полости рта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;(3):6-17. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00044
 - Trukhan D.I., Trukhan L.Yu, Ivanova D.S. Comorbidity of diseases of the cardiovascular system and diseases of the digestive organs with changes in organs and tissue of the oral cavity. *Clinical review for general practice*. 2021;(3):6-17. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00044 (in Russian).
 38. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Возможные ассоциации патологии пародонта и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине*. 2022;(2):6-12. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00120
 - Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Possible associations of periodontal pathology and new coronavirus infection (COVID-19). *Clinical review for general practice*. 2022;(2):6-12. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00120 (in Russian).
 39. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность артериальной гипертензии и пародонтита: стоматологическая гипертензия. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(6):62-8. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00273
 - Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Comorbidity of arterial hypertension and periodontitis: dental hypertension. *Clinical review for general practice*. 2023;4(6):62-8. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00273 (in Russian).
 40. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Ассоциация артериальной гипертензии и патологии пародонта: обзор новых данных. *Фарматека*. 2023;30(9-10):40-51. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.9-10.40-51
 - Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Association of arterial hypertension and periodontal disease: a review of new data. *Pharmateka*. 2023;30(9-10):40-51. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.9-10.40-51 (in Russian).
 41. Zhang DH, Yuan QN, Zabala PM et al. Diabetic and cardiovascular risk in patients diagnosed with periodontitis. *Aust Dent J* 2015;60(4):455-62. DOI: 10.1111/adj.12253

42. Salvi GE, Carollo-Bittel E, Lang NP. Effects the diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 2008;35(8 Suppl):398-409. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01282.x
43. Vieira CL, Cury PR, Miname MH et al. Severe periodontitis is associated with diastolic blood pressure elevation in individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: a pilot study. *J Periodontol* 2011;82(5):683-8. DOI: 10.1902/jop.2010.100496
44. Golpasand Hagh L, Zakavi F, Hajizadeh F, Saleki M. The association between hyperlipidemia and periodontal infection. *Iran Red Crescent Med J* 2014;16(12):e6577. DOI: 10.5812/ircmj.6577
45. Sandi RM, Pol KG, Basavaraj P et al. Association of Serum Cholesterol, Triglyceride, High and Low Density Lipoprotein (HDL and LDL) Levels in Chronic Periodontitis Subjects with Risk for Cardiovascular Disease (CVD): A Cross Sectional Study. *J Clin Diagn Res* 2014;8(1):214-6. DOI: 10.7860/JCDR/2014/6686.3927.
46. Vieira RW. Cardiovascular and periodontal diseases. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29(1):VII-IX. DOI: 10.5935/1678-9741.20140003
47. Zeigler CC, Wondimu B, Marcus C, Modéer T. Pathological periodontal pockets are associated with raised diastolic blood pressure in obese adolescents. *BMC Oral Health* 2015;15(1):41. DOI: 10.1186/s12903-015-0026-6
48. Lianhui Y, Meifei L, Zhongyue H, Yunzhi F. Association between chronic periodontitis and hyperlipidemia: a Meta-analysis based on observational studies. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2017;35(4):419-26. DOI: 10.7518/hxkq.2017.04.015
49. Xu J, Duan X. Association between periodontitis and hyperlipidaemia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2020;47(11):1861-73. DOI: 10.1111/1440-1681.13372
50. Leite AC, Carneiro VM, Guimarães Mdo C. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29(1):69-77. DOI: 10.5935/1678-9741.20140013
51. Caúla AL, Lira-Junior R, Tinoco EM, Fischer RG. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2014;41(9):875-82. DOI: 10.1111/jcpe.12290
52. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol* 2009;(80):1021-32. DOI: 10.1902/jop.2009.097001
53. Salminen A, Määttä AM, Mäntylä P et al. Systemic Metabolic Signatures of Oral Diseases. *J Dent Res* 2024;103(1):13-21. DOI: 10.1177/00220345231203562
54. Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL et al. Periodontitis is associated with altered plasma fatty acids and cardiovascular risk markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20(2):133-9. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.03.003
55. Sculley DV. Periodontal disease: modulation of the inflammatory cascade by dietary n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Periodontol Res* 2014;49(3):277-81. DOI: 10.1111/jre.12116
56. Panezai J, van Dyke T. Polyunsaturated Fatty Acids and Their Immunomodulatory Actions in Periodontal Disease. *Nutrients* 2023;15(4):821. DOI: 10.3390/nu15040821
57. Naqvi AZ, Hasturk H, Mu L et al. Docosahexaenoic Acid and Periodontitis in Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Dent Res* 2014;93(8):767-73. DOI: 10.1177/0022034514541125
58. Tabbaa M, Golubic M, Roizen MF, Bernstein AM. Docosahexaenoic acid, inflammation, and bacterial dysbiosis in relation to periodontal disease, inflammatory bowel disease, and the metabolic syndrome. *Nutrients* 2013;5(8):3299-310. DOI: 10.3390/nu5083299
59. Azzi DV, Viafara JAS, Zangeronimo MG et al. n-3 Ingestion may modulate the severity of periodontal disease? Systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018;58(11):1937-42. DOI: 10.1080/10408398.2017.1278677
60. Sun M, Zhou Z, Dong J et al. Antibacterial and antibiofilm activities of docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) against periodontopathogenic bacteria. *Microb Pathog* 2016;99:196-203. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.08.025
61. Sun M, Dong J, Xia Y, Shu R. Antibacterial activities of docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) against planktonic and biofilm growing *Streptococcus mutans*. *Microb Pathog* 2017;107:212-8. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.03.040
62. Sette-de-Souza PH, Silva Bezerra WMD, Gomes Dantas MK et al. Identification of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids multiple targets facing periodontopathogens. *Microb Pathog* 2021;161(Pt A):105266. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.105266
63. El-Sharkawy H, Aboelsaad N, Eliwa M et al. Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 Fatty acids and low-dose aspirin. *J Periodontol* 2010;81(11):1635-43. DOI: 10.1902/jop.2010.090628
64. Maybodi FR, Fakhari M, Tavakoli F. Effects of omega-3 supplementation as an adjunct to non-surgical periodontal therapy on periodontal parameters in periodontitis patients: a randomized clinical trial. *BMC Oral Health* 2022;22(1):521. DOI: 10.1186/s12903-022-02569-5
65. Stańdo M, Piatek P, Namiecinska M et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids EPA and DHA as an Adjunct to Non-Surgical Treatment of Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 2020;12(9):2614. DOI: 10.3390/nu12092614
66. Kujur SK, Goswami V, Nikunj AM et al. Efficacy of omega 3 fatty acid as an adjunct in the management of chronic periodontitis: A randomized controlled trial. *Indian J Dent Res* 2020;31(2):229-35. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_647_18
67. Kruse AB, Kowalski CD, Leuthold S et al. What is the impact of the adjunctive use of omega-3 fatty acids in the treatment of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2020;19(1):100. DOI: 10.1186/s12944-020-01267-x
68. Wadia R. Periodontitis and omega-3 fatty acids. *Br Dent J* 2022;232(8):533. DOI: 10.1038/s41415-022-4212-z
69. Wadia R. Omega 3 fatty acids for periodontitis patients. *Br Dent J* 2022;233(2):122. DOI: 10.1038/s41415-022-4516-z
70. Van Ravensteijn MM, Timmerman MF, Brouwer EAG, Slot DE. The effect of omega-3 fatty acids on active periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2022;49(10):1024-37. DOI: 10.1111/jcpe.13680
71. Heo H, Bae JH, Amano A et al. Supplemental or dietary intake of omega-3 fatty acids for the treatment of periodontitis: A meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2022;49(4):362-77. DOI: 10.1111/jcpe.13603
72. Miroult C, Lasserre J, Toma S. Effects of Omega-3 as an adjuvant in the treatment of periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res* 2023;9(4):545-56. DOI: 10.1002/cre2.736
73. Castro Dos Santos NC, Furukawa MV, Oliveira-Cardoso I et al. Does the use of omega-3 fatty acids as an adjunct to non-surgical periodontal therapy provide additional benefits in the treatment of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res* 2022;57(3):435-47. DOI: 10.1111/jre.12984
74. Chatterjee D, Chatterjee A, Kalra D et al. Role of adjunct use of omega 3 fatty acids in periodontal therapy of periodontitis. A systematic review and meta-analysis. *J Oral Biol Craniofac Res* 2022;12(1):55-62. DOI: 10.1016/j.jobcr.2021.10.005
75. Woelber JP, Reichenbacher K, Groß T et al. Dietary and Nutraceutical Interventions as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy-A Systematic Review. *Nutrients* 2023;15(6):1538. DOI: 10.3390/nu15061538
76. Prakash S, Sunitha J, Hans M. Role of coenzyme Q(10) as an antioxidant and bioenergizer in periodontal diseases. *Indian J Pharmacol* 2010;42(6):334-7. DOI: 10.4103/0253-7613.71884
77. Mantle D, Turton N, Hargreaves IP. Depletion and Supplementation of Coenzyme Q₁₀ in Secondary Deficiency Disorders. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2022;27(12):322. DOI: 10.31083/j.fbl2712322
78. Merle CL, Lenzen C, Schmalz G, Ziebolz D. Systematic Review on Protocols of Coenzyme Q₁₀ Supplementation in Non-Surgical Periodontitis Therapy. *Nutrients* 2023;15(7):1585. DOI: 10.3390/nu15071585
79. Rasoolzadeh EA, Shidfar F, Rasoolzadeh RA, Hezaveh ZS. The effect of coenzyme Q₁₀ on periodontitis: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Evid Based Dent Pract* 2022;22(2):101710. DOI: 10.1016/j.jebdp.2022.101710

КОМПЛЕКС ДЛЯ НОРМАЛИЗАЦИИ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА

CHOLESTEROL CONTROL



ОТ БРЕНДА  АПОТЕКА
ЛИНЕЙКА GOLD'N CLINIC



- Омега-3
- Коэнзим Q₁₀
- Монаколин К*

* Из красного ферментированного риса



Нормализация
уровня холестерина



Контроль уровня
триглицеридов



Поддержка
сердечно-сосудистой
системы

Входящие в состав компоненты способствуют поддержанию здоровья сердечно-сосудистой системы, снижению активности синтеза холестерина, увеличению энергетического потенциала и антиоксидантной защите организма.

Подробнее



Реклама, ООО "Р-ФАРМ КОСМЕТИКС", <https://goldnapotheka.com>

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Сулимов Анатолий Филиппович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: afsulimov@yandex.ru.

Трухан Лариса Юрьевна – канд. мед. наук, врач-стоматолог, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4721-6605

Поступила в редакцию: 17.03.2024

Поступила после рецензирования: 22.03.2024

Принята к публикации: 28.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dmitry I. Trukhan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Anatoly F. Sulimov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Omsk State Medical University. E-mail: afsulimov@yandex.ru.

Larisa Yu. Trukhan – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4721-6605

Received: 17.03.2024

Revised: 22.03.2024

Accepted: 28.03.2024



«Назначить нельзя не назначить»: роль β-блокаторов в современном лечении пациента с артериальной гипертонией и сопутствующими заболеваниями

С.Р. Гиляревский^{✉1,2}, К.А. Ерусланова¹, Н.Г. Бенделиани³, А.Ю. Щедрина¹, М.В. Голшмид²,
О.Н. Ткачева¹

¹ Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

✉sgilarevsky@rambler.ru

Аннотация

Статья посвящена уточнению роли применения β-блокаторов в современном лечении артериальной гипертонии (АГ) у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Несмотря на то, что в большинстве клинических рекомендаций по тактике лечения АГ β-блокаторы рассматриваются как препараты, назначаемые при наличии определенных дополнительных показаний, в последнее время предпринимается попытка вернуться к далекому прошлому кардиологии, когда β-блокаторы занимали положение антигипертензивных препаратов 1-го ряда. В статье приводятся аргументы, основанные на имеющейся доказательной информации в пользу взвешенного отношения к назначению β-блокаторов при лечении пациентов с АГ. В то же время в статье приводятся результаты недавно опубликованного анализа за данных об участниках крупного рандомизированного исследования по оценке эффектов дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка, которые свидетельствуют о частом применении β-блокаторов в клинической практике у пациентов с АГ и сопутствующими заболеваниями, а также о безопасности и, вероятно, эффективности их применения. В статье приводятся результаты метаанализа, которые позволяют оценить антигипертензивную эффективность роли β-блокаторов, использование которых позволяет снизить уровень систолического АД примерно на 8–10 мм рт. ст. Кроме того, в статье обсуждается возможность быстрого получения информации о роли определенных препаратов для лечения АГ с помощью ChatGPT, которую считают перспективной информационной технологией. Приводятся данные об использовании недостаточно высоких доз β-блокаторов в клинической практике, что не позволяет достичь оптимальной частоты сердечных сокращений.

Ключевые слова: артериальная гипертония, β-блокаторы, клинические рекомендации, сопутствующие заболевания.

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Ерусланова К.А., Бенделиани Н.Г., Щедрина А.Ю., Голшмид М.В., Ткачева О.Н. «Назначить нельзя не назначить»: роль β-блокаторов в современном лечении пациента с артериальной гипертонией и сопутствующими заболеваниями. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 31–37 DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00385

«Prescribe not prescribe»: the role of β-blockers in modern treatment of patients with arterial hypertension and concomitant disorders

Sergey R. Gilyarevsky^{✉1,2}, Ksenia A. Eruslanova¹, Nana G. Bendeliani³, Anna Yu. Shchedrina¹,
Maria V. Golshmid², Olga N. Tkacheva¹

¹ Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³ Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

✉sgilarevsky@rambler.ru

Abstract

The paper is focused on clarifying the role of using β-blockers in modern treatment of arterial hypertension (AH) in patients with comorbidities. Despite the fact that the majority of clinical guidelines on the treatment tactics for AH consider β-blockers as the drugs prescribed when there are certain additional indications, nowadays an attempt is made to return to the distant past of cardiology, when β-blockers played a role of first line antihypertensive drugs. The paper provides evidence-based arguments in favor of the balanced approach to prescription of β-blockers to patients with AH. At the same time, the paper presents the results of the recent analysis involving the data on the participants of the large randomized trial focused on assessing the effects of dapagliflozin in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction suggesting frequent use of β-blockers in clinical practice for patients with AH and concomitant disorders, as well as the β-blockers' safety and probable efficacy. The paper provides the meta-analysis results allowing one to estimate antihypertensive effect of β-blockers, the use of which makes it possible to reduce systolic blood pressure by almost 8–10 mm Hg. Furthermore, the paper discusses an opportunity to quickly obtain information about the role of certain drugs for treatment of AH using ChatGPT that is considered to be a promising information technology. The paper also provides data on the use of the doses of β-blockers that are not high enough and does not allow to achieve optimal heart rate in clinical practice.

Keywords: arterial hypertension, beta blockers, clinical guidelines, concomitant disorders.

For citation: Gilyarevsky S.R., Yerulanova K.A., Bendeliani N.G., Shchedrina A.Yu., Golshmid M.V., Tkacheva O.N. «Prescribe not prescribe»: the role of β-blockers in modern treatment of patients with arterial hypertension and concomitant disorders. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 31–37 (In Russ.) DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00385

Насколько обосновано изменение роли β-блокаторов в рекомендациях европейских экспертов по тактике лечения артериальной гипертонии 2023 г.?

В соответствии с последним вариантом рекомендаций по тактике лечения артериальной гипертонии (АГ) экспертов Европейского общества специалистов по лечению АГ, β-блокаторы занимают равное положение среди таких антигипертензивных препаратов (АГП), как тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонисты кальция (АК) [1]. Основанием для такого изменения роли β-блокаторов при лечении АГ могло стать наличие у пациентов с АГ сопутствующих заболеваний, при которых показано применение β-блокаторов. В частности, авторы рекомендаций указывают, что помимо заболеваний, при которых обязательно применение β-блокаторов, имеется около 50 заболеваний или их осложнений, при которых прием препаратов, относящихся к такому классу, может оказывать благоприятное действие [1, 2].

Оппоненты авторов нового варианта рекомендаций приводят аргументы в пользу сохранения прежнего положения использования β-блокаторов в «иерархии» АГП, т.е. только при наличии определенных дополнительных показаний [3]. Такие аргументы представляются достаточно обоснованными. Так, указывается, что инсульт относится к осложнению АГ, которое в большей степени зависит от уровня артериального давления (АД) по сравнению с инфарктом миокарда (ИМ), и вспоминают слова известного профессора G. Pickering, который напоминал, что «любой инсульт, как ишемический, так и геморрагический, представляет собой наиболее инвалидизирующее осложнение артериальной гипертонии» [4]. Результаты плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствовали о том, что применение β-блокаторов по влиянию на риск развития инсульта часто не отличается от плацебо, а по сравнению с приемом БРА и АК примерно на 25% менее эффективно [5, 6].

Более того, в подгруппе пациентов с изолированной АГ, которые были примерно на 3 года старше в целом всей популяции участников исследования LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) и на 8% чаще имели сопутствующую коронарную болезнь сердца (т.е. имели показания к приему β-блокаторов), терапия, основанная на применении лозартана, была на 40% более эффективна для снижения риска развития инсульта по сравнению с тактикой, основанной на приеме β-блокатора [7].

Европейские эксперты в качестве важного аргумента в пользу возвращения β-блокаторов в группу препаратов 1-го ряда, приводят результаты сетевого метаанализа 46 РКИ, в которых принимали участие почти 250 тыс. участников [8]. Однако результаты данного метаанализа свидетельствуют о том, что в отличие от АГП других классов прием β-блокаторов не сопровождался

статистически значимым снижением риска смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (относительный риск – ОР 0,99 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,87–1,13), а снижение ОР развития инсульта было на 49, 41, 35 и 46% менее выраженным, чем при использовании АК, ИАПФ, БРА и тиазидных диуретиков соответственно. Таким образом, логично считать, что в рекомендациях Европейского общества кардиологов по тактике лечения АГ 2018 г. мнение по поводу места β-блокаторов в «иерархии» АГП представляется более обоснованным. Напомним, каково было мнение экспертов в 2018 г.: «Назначение β-блокаторов представляет собой альтернативный подход к выбору АГП при наличии определенных показаний к их применению, например при стенокардии, после перенесенного ИМ, при наличии сердечной недостаточности (СН) или с целью снижения частоты ритма сердца» [9].

Следует, кстати, напомнить, что новый вариант рекомендаций Европейского общества специалистов по лечению АГ пока не стал основанием для изменения рекомендаций по тактике лечения АГ Европейского общества кардиологов.

Сходное отношение к «иерархическому» положению АГП отражено и в рекомендациях Международного общества по тактике лечения пациентов с АГ 2020 г., в которых выделяют четыре этапа АГТ, из которых два первых состоят в применении комбинированной 2-компонентной терапии, включающей ИАПФ или БРА и дигидропиридиновый АК, вначале в низких дозах, а затем в полных [10]. На третьем этапе к такой терапии предлагается добавлять тиазидный диуретик. Четвертый этап касается устойчивой к лечению АГ, при которой в качестве первого дополнительного АГП указан спиронолактон, а не β-блокаторы. Упоминания β-блокаторов в таких рекомендациях можно впервые увидеть в разделе, посвященном лечению сопутствующих заболеваний.

Такое же место занимают β-блокаторы и в большинстве национальных рекомендаций [11, 12]. Следует отметить, что авторы канадских рекомендаций по лечению АГ считают обоснованным использование β-блокаторов в качестве препаратов 1-го ряда только у более молодых пациентов и только в случаях неосложненного течения АГ [12]. В практических рекомендациях по лечению АГ у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 2021 г. у экспертов KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) также сдержанное мнение по поводу использования β-блокаторов в качестве АГП 1-го ряда при лечении АГ у пациентов с ХБП [13], однако эксперты подчеркивают, что при ХБП часто бывают сопутствующие заболевания, при которых показано назначение β-блокаторов.

Следует, однако, отметить, что, по мнению отдельных нефрологов, несмотря на общепринятое мнение об ограниченной роли β-блокаторов при лечении АГ в целом, у пациентов с ХБП может быть больше оснований для использования β-блокаторов в качестве препаратов 1-го ряда, поскольку в таких случаях в развитии АГ

большую роль играет активация симпатического отдела вегетативной нервной системы [14]. Особенно это касается пациентов с терминальной стадией ХБП [15]. Впрочем, отсутствует точная доказательная информация о сравнительной эффективности применения β -блокаторов и АГП, относящихся к другим классам, у таких пациентов, так как пациентов с тяжелой ХБП не включали с крупными РКИ АГП.

Далее постараемся ответить на вопрос о том, насколько вообще актуально обсуждение формального «иерархического» положения β -блокаторов в клинических рекомендациях.

Насколько важно учитывать формальное «иерархическое» положение β -блокаторов в клинических рекомендациях по лечению АГ?

Для ответа на вопрос об актуальности обсуждения формального «иерархического» положения β -блокаторов в современных клинических рекомендациях по лечению АГ, по-видимому, лучше всего обратиться к современным источникам доказательной информации и прежде всего к результатам «зонтичного обзора», т.е. обобщенного анализа систематических обзоров и мета-анализов, выполненных для оценки эффективности применения β -блокаторов на прогноз в разных клинических ситуациях [16]. В этот анализ было включено 98 метаанализов 284 РКИ с общим объемом наблюдения, достигающим 1 617 523 человеко-лет. Результаты метаанализа подтвердили ограниченную роль β -блокаторов в снижении смертности в различных клинических ситуациях, кроме СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у пациентов с синусовым ритмом.

Еще одним важным источником доказательной информации можно считать результаты запланированного анализа данных об участниках международного РКИ DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure) по оценке эффективности применения дапаглифлозина у пациентов с клиническими проявлениями СН и сохраненной ФВЛЖ [17]. Целью анализа состояла в оценке показателей эффективности и безопасности приема дапаглифлозина в зависимости от применения β -блокаторов при включении в исследование. Большая часть из 6263 участников исследования DELIVER принимали β -блокаторы (82,7% пациентов). В целом ФВЛЖ достигала $54,2 \pm 8,8\%$, а в подгруппе приема β -блокаторов и подгруппе отсутствия их приема – $53,8 \pm 8,6$ и $56,0 \pm 9,2\%$ соответственно. Частота указания в анамнезе на снижение ФВЛЖ менее 40% в подгруппе приема β -блокаторов и подгруппе отсутствия их приема составляла 19,1 и 14,7% соответственно. Таким образом, у большинства пациентов ФВЛЖ не определяла потребность в приеме β -блокаторов. Любая форма коронарной болезни сердца в анамнезе была статистически значимо чаще при применении β -блокаторов по сравнению с отсутствием их приема (у 53 и 43,6% пациентов соответственно), так же как ИМ в анамнезе (у 27,4

и 20,4% пациентов соответственно) и зарегистрированная на ЭКГ фибрилляция предсердий (у 43,0 и 38,5% пациентов соответственно). В таких случаях у части пациентов речь могла идти об относительных или абсолютных показаниях к приему β -блокаторов. Наконец, представляют интерес и различия между подгруппами применявших и не применявших β -блокаторы по наличию АГ. В целом у большинства участников исследования DELIVER была АГ (у 87,7% участников). У принимавших и не принимавших β -блокаторы АГ отмечалась в 85,6 и 89,3% случаев соответственно ($p < 0,001$). Можно предполагать, что большая частота назначения β -блокаторов при наличии АГ могла быть обусловлена использованием их и в качестве АГП. Кстати, уровень систолического АД был статистически значимо ниже у принимавших β -блокаторы по сравнению с непринимавшими ($127,9 \pm 15,4$ и $129,7 \pm 15,4$ мм рт. ст.; $p < 0,001$).

Ранее высказывались опасения по поводу возможного отрицательного влияния применения β -блокаторов на прогноз пациентов с сохраненной ФВЛЖ, они были основаны на анализе данных исследования TOPCAT (Aldosterone Antagonist Therapy for Adults With Heart Failure and Preserved Systolic Function) и результатов анализа данных, полученных в ходе выполнения данных об участниках регистра PINNACLE (Practice Innovation and Clinical Excellence) [18, 19]. Кроме того, в таком контексте упоминают и результаты очень небольшого перекрестного РКИ PRESERVE-HR (Beta-blockers Withdrawal in Patients With HFpEF and Chronotropic Incompetence: Effect on Functional Capacity), результаты которого позволяют считать, что прекращение приема β -блокаторов сопровождается уменьшением хронотропной недостаточности [20]. Очевидно, что ни один из таких источников доказательной информации не представляется достаточно надежным, так как РКИ TOPCAT имело слишком много методических ограничений и ни в РКИ TOPCAT, ни в регистре PINNACLE не учитывали концентрацию N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида [21, 22].

В связи с этим результаты анализа данных об участниках исследования DELIVER, выполненного для оценки показателей эффективности и безопасности в зависимости от применения β -блокаторов при включении в исследование, представляются особенно важными, так как такой анализ был выполнен в наиболее современной когорте пациентов с сохраненной ФВЛЖ. Следует также отметить, что данные об участниках такого РКИ были получены в рамках РКИ, выполненного без существенных методологических ограничений, ставшего более надежным источником доказательной информации по сравнению с полученными ранее данными [17]. Результаты анализа свидетельствовали о том, что прием β -блокаторов сопровождался статистически значимо менее высоким риском развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель (ОР 0,70 при 95% ДИ 0,60–0,83). Не менее важны и данные о том, что прием дапаглифло-

зина приводил к устойчивому снижению основного показателя как у пациентов, принимавших β -блокаторы при включении (ОР 0,82 при 95% ДИ 0,71–0,94), так и у пациентов, не принимавших β -блокаторы (ОР 0,79 при 95% ДИ 0,61–1,03; p для взаимодействия 0,85). Сходные результаты были получены и при анализе дополнительных показателей. Кроме того, прием β -блокаторов не влиял на частоту развития побочных эффектов терапии.

В современной когорте пациентов с СН и сохраненной ФВЛЖ, имеющих большое число сопутствующих заболеваний, при которых может быть показано применение β -блокаторов, только 1 из 4 пациентов не принимал препараты, относящиеся к такому классу. Прием β -блокаторов был эффективен и безопасен и сопровождался более благоприятным прогнозом.

Таким образом, независимо от формального «иерархического» положения β -блокаторов среди АГП в клинических рекомендациях, в современной когорте пациентов с высоким риском осложнений ССЗ частота их применения очень высока. Поэтому очень важно тщательно учитывать показания к их использованию и постараться оптимизировать терапию β -блокаторами с целью достижения максимального эффекта терапии и ее безопасности.

Проблема выбора обоснованных доз β -блокаторов при лечении пациентов с АГ и сопутствующими ССЗ

Продолжая обсуждать результаты анализа данных, полученных при выполнении рассмотренного ранее вторичного анализа данных об участниках исследования DELIVER, следует обратить внимание, что, несмотря на прием β -блокаторов, частота сердечных сокращений (ЧСС) у многих пациентов отличалась от оптимальной для определенных ССЗ, в первую очередь для коронарной болезни сердца. Так, в среднем ЧСС составляла $71,5 \pm 11,7$ уд/мин, у принимавших и не принимавших β -блокаторы ЧСС статистически значимо не различалась, достигая $71,0 \pm 11,6$ и $71,6 \pm 11,8$ уд/мин соответственно ($p=0,14$). Следует отметить, такие данные о ЧСС были получены при регистрации ЭКГ в покое, так что при физической нагрузке увеличение ЧСС могло быть еще более выраженным. В любом случае данные об отсутствии существенных различий по ЧСС между принимавшими и не принимавшими β -блокаторы позволяют предположить, что дозы β -блокаторов во многих случаях были недостаточны. Наиболее часто применяемыми β -блокаторами в исследовании DELIVER были селективные β_1 -блокаторы метопролола сукцинат и бисопролол (у 58,4% пациентов, принимавших β -блокаторы).

В связи с этим представляется обоснованным обратиться к результатам систематического обзора и мета-анализа, выполненного в рамках Кокрейновского сотрудничества, которые были посвящены оценке связи между дозой селективных β_1 -блокаторов и их антигипертензивной эффективностью [23]. В 9 РКИ, включав-

ших в целом 1004 пациентов с АГ и исходным уровнем АД $154,4/100,3$ мм рт. ст., оценивали антигипертензивную эффективность метопролола сукцината в дозах от 25 до 400 мг/сут. Применение любых доз препарата приводило к статистически значимому снижению как систолического, так и диастолического АД по сравнению с плацебо на 9 и 8 мм рт. ст. соответственно. Однако максимальное снижение АД достигалось при использовании 200 мг 1 раз в сутки. В 5 РКИ сообщалось о влиянии применения метопролола сукцината по сравнению с плацебо на ЧСС, а результаты непрямого сравнения эффектов разных доз позволяли предположить, что влияние терапии на ЧСС зависит от дозы препарата ($p=0,0007$) [23].

Что касается выбора β -блокатора для лечения АГ у пациентов с сопутствующими заболеваниями, очевидно, что метопролола сукцинат во многих случаях остается препаратом 1-го ряда, поскольку он в наибольшей степени был изучен у пациентов с разными ССЗ. В частности, результаты РКИ COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) [24] свидетельствовали о том, что раннее применение метопролола сукцината при остром ИМ снижает риск развития повторного ИМ и фибрилляции желудочков. Полученные же в ходе выполнения такого РКИ данные об увеличении риска развития кардиогенного шока, особенно в течение первых суток после госпитализации, стали важным основанием для учета таких возможных осложнений при создании клинических рекомендаций по лечению пациентов с ИМ. Полученные результаты позволяли считать, что применение β -блокаторов при остром ИМ лучше начинать после стабилизации гемодинамики.

Наконец, ключевым моментом в доказательной истории метопролола сукцината было РКИ MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [25]. Это исследование стало событием и в доказательной истории лечения СН, так как впервые после долгого периода сомнений в обоснованности и главное – безопасности применения β -блокаторов при лечении пациентов с СН и сниженной ФВЛЖ были получены данные о том, что прием β -блокатора по сравнению с плацебо приводит к снижению на 34% риска смерти от любой причины (ОР 0,66 при 95% ДИ 0,53–0,81; $p=0,00009$). Снижение абсолютного риска смерти достигало 3,8%, т.е. для предупреждения 1 смертельного исхода в течение 1 года метопролола сукцинат должны были принимать только 26 пациентов, что свидетельствует об очень высокой клинической эффективности терапии. Важно отметить, что такие результаты были получены в популяции пациентов с клиническими проявлениями СН, которые соответствовали II–IV классу СН по классификации NYHA. У 41% участников РКИ MERIT-HF был II класс СН по классификации, т.е. в исследование MERIT-HF были включены пациенты, которые в наибольшей степени по своим характеристикам соответствуют современной популяции пациентов с СН и сниженной ФВЛЖ, так как у большинства

таких пациентов в клинической практике выраженность клинических проявлений СН соответствует именно II функциональному классу по NYHA. В связи с этим следует напомнить, что прием метопролола сульцината по сравнению с плацебо прежде всего снижал риск внезапной смерти на 41% (ОР 0,59 при 95% ДИ 0,45–0,78; $p=0,0002$), которая стала наиболее частым механизмом смерти в современной популяции пациентов с СН и сниженной ФВЛЖ. Напомним, что в исследовании бисопролола и карведолола включались более тяжелые пациенты с СН, т.е. пациенты, у которых легче доказать эффективность вмешательств. Нельзя исключить, что устойчивый положительный эффект приема метопролола сульцината мог быть обусловлен его особыми фармакологическими свойствами, прежде всего кинетикой нулевого порядка, которая обеспечивает стабильность концентрации в крови в течение суток [26].

Можно ли использовать ChatGPT для быстрого ответа на вопрос о месте β -блокаторов в лечении АГ

Быстрое получение ответа на клинический вопрос крайне важно для принятия решения о тактике лечения пациента, особенно в условиях очень большого числа источников информации и ограниченного времени для ее поиска и анализа. Так, в результате поиска статей в базе данных Medline по ключевым словам «beta-blockers» и «arterial hypertension» без ограничения по времени опубликования статей за 30-летний период (с 1964 по 2024 г. включительно) мы нашли 21 558 статей. Даже если ограничить поиск по таким ключевым словам только статьями, опубликованными в 2023 и 2024 г., все равно их число достигает 444. Таким образом, при данном количестве источников доказательной информации необходимо потратить немало времени, чтобы обобщить имеющуюся информацию и составить независимое мнение о проблеме.

В настоящее время появилась возможность быстро получить ответ на вопрос о какой-либо проблеме. Врачи и пациенты все чаще обращаются за помощью в ChatGPT. ChatGPT представляет собой усовершенствованную языковую модель, в которой используются методы глубокого обучения с целью получения ответов на запросы, вводимые на естественном языке и в форме, которая напоминает ответ человека [27]. ChatGPT относится к семейству моделей генеративных предварительно обученных преобразователей (generative pre-training transformer – GPT), которые были разработаны компанией OpenAI. ChatGPT в настоящее время считают одной из крупнейших общедоступных языковых моделей. Возможности ChatGPT включают способность улавливать нюансы и тонкости человеческого языка, что позволяет генерировать соответствующие ответы на широкий спектр подсказок.

Возможные области применения ChatGPT в медицине варьируют от определения возможных направлений клинических исследований до помощи медицин-

ским работникам в клинической и лабораторной диагностике [28]. Помимо этого, ChatGPT позволяет информировать врачей о новых подходах к лечению. Разработка на основе ChatGPT «виртуальных помощников» пациентам с целью их поддержки в наблюдении за состоянием здоровья может быть еще одной областью применения ChatGPT в медицине.

Считается, что ChatGPT может быть полезен в разных областях медицинской деятельности, в том числе для структурирования научной литературы и ее анализа в тех случаях, когда имеется большое количество источников доказательной информации по определенной проблеме [29]. Некоторые эксперты считают, что ChatGPT можно использовать даже при написании научной литературы, по крайней мере при подготовке черного варианта научной статьи [30].

Несмотря на большое число преимуществ ChatGPT, у него имеются и определенные ограничения, главное из которых – сомнение в надежности полученной информации, что по крайней мере в настоящее время требует ее тщательной проверки [31, 32]. В связи с этим мы хотели оценить, в какой степени ответ на вопрос, заданный ChatGPT о роли применения β -блокаторов при лечении АГ, соответствует современной доказательной информации, которую мы попытались ранее отразить в данной статье. Задав ChatGPT вопрос: «What is the role of beta-blockers in the treatment of arterial hypertension?», мы получили ответ, представленный далее.

«Beta-blockers play a significant role in the management of arterial hypertension. They work by blocking the effects of the hormone epinephrine, also known as adrenaline, which results in the heart beating more slowly and with less force. This reduction in heart rate and force of contraction leads to a decrease in blood pressure. Here are some key points about their role:

– Management of Heart Conditions: Beta-blockers are particularly beneficial for patients with coexisting conditions such as angina or previous heart attacks, as they also protect against future cardiovascular events.

It's important to note that beta-blockers are just one class of medication used to treat hypertension, and they are often used in combination with other drugs to achieve optimal blood pressure control».

Представляем перевод ответа на русский язык с сохранением несколько упрощенной терминологии, которая содержалась в ответе ChatGPT.

«Бета-блокаторы играют значительную роль в лечении АГ. Они действуют, блокируя действие гормона эпинефрина, также известного как адреналин, в результате чего сердце бьется медленнее и с меньшей силой. Это снижение ЧСС и силы сокращений приводит к снижению АД. Вот некоторые ключевые положения об их роли при лечении АГ:

– Лечение заболеваний сердца: β -блокаторы особенно полезны для пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как стенокардия или перенесенные сердечные приступы, поскольку они защищают от развития будущих сердечно-сосудистых осложнений.

Важно отметить, что β -блокаторы – это лишь один класс лекарств, используемых для лечения АГ, и их часто используют в сочетании с другими препаратами для достижения оптимального снижения АД».

Таким образом, в целом в ответе ChatGPT подчеркивается, что преимущественная польза от приема β -блокаторов достигается у пациентов с сопутствующими заболеваниями, что в целом соответствует мнениям и данным, представленным в статьях, недавно опубликованных в центральных кардиологических журналах, которые обсуждались нами ранее в этой статье.

Заключение

В настоящее время некоторые эксперты пытаются вернуть β -блокаторы в перечень препаратов 1-го ряда, в том числе и в качестве препаратов для начальной терапии АГ и в отсутствие сопутствующих заболеваний. Однако в последние годы не появилось какой-либо новой доказательной информации, которая бы стала основанием для формального изменения положения β -блокаторов при лечении пациентов с АГ. Тем не менее очевидно, что у многих пациентов с АГ, особенно пожилого

возраста, имеется несколько показаний к приему препаратов, относящихся к такому классу. Таким образом, споры по поводу формального места β -блокаторов в иерархии АГП в клинических рекомендациях представляются схоластическими. В любом случае препараты, относящиеся к такому классу, будут часто применять в клинической практике у пациентов с АГ.

Следует также отметить, что именно дополнительные показания должны оставаться главным основанием для назначения β -блокаторов пациентам с АГ. Именно об этом свидетельствует большинство источников доказательной информации, а также большая часть действующих в настоящее время клинических рекомендаций. В таких условиях можно считать обоснованным использование препарата с наиболее доказанной эффективностью. Очевидно, что метопролола сукцинат представляет собой именно такой препарат, относящийся к классу селективных блокаторов β_1 -адренорецепторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Mancia G, Kreutz R, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41(12):1874-2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480
- Mancia G, Brunström M, Burnier M et al. Rationale for the Inclusion of β -Blockers Among Major Antihypertensive Drugs in the 2023 European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension* 2024;81(5):1021-30. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22821
- Messerli FH, Bangalore S, Mandrola JM. β blockers switched to first-line therapy in hypertension. *Lancet* 2023;402(10414):1802-4. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01733-1736
- Pickering GW. High blood pressure, 2nd edn. London: J & A Churchill, 1968.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
- Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB et al.; LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288(12):1491-8. DOI: 10.1001/jama.288.12.1491
- Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ et al. Comparison of Cardiovascular Events Among Users of Different Classes of Antihypertension Medications: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3(2):e1921618. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.21618
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Unger T, Borghi C, Charchar F et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75(6):1334-57. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71(6):1269-324. DOI: 10.1161/HYP.000000000000066. Erratum in: *Hypertension* 2018;71(6):e136-e139. Erratum in: *Hypertension* 2018;72(3):e33.
- Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol* 2020;36(5):596-624. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.02.086
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99(3S):S1-S87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003
- Sinha AD, Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(5):757-64. DOI: 10.2215/CJN.04330418
- Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327(27):1912-8. DOI: 10.1056/NEJM199212313272704
- Ziff OJ, Samra M, Howard JP et al. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. *BMC Med* 2020;18(1):103. DOI: 10.1186/s12916-020-01564-3
- Peikert A, Bart BA, Vaduganathan M et al. Contemporary Use and Implications of Beta-Blockers in Patients With HFmrEF or HFpEF: The DELIVER Trial. *JACC Heart Fail* 2024;12(4):631-44. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.09.007
- Arnold SV, Silverman DN, Gosch K et al. Beta-Blocker Use and Heart Failure Outcomes in Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2023;11(8 Pt. 1):893-900. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.03.017
- Silverman DN, Plante TB, Infeld M et al. Association of β -Blocker Use With Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Netw Open* 2019 2;2(12):e1916598. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16598

20. Palau P, Seller J, Domínguez E et al. Effect of β -Blocker Withdrawal on Functional Capacity in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021;78(21):2042-56. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.073. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2022;79(8):848.
21. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL et al. Association of Natriuretic Peptides With Cardiovascular Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Secondary Analysis of the TOPCAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2018;3(10):1000-5. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2568
22. Infeld M, Wahlberg K, Cicero J et al. Effect of Personalized Accelerated Pacing on Quality of Life, Physical Activity, and Atrial Fibrillation in Patients With Preclinical and Overt Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The myPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023;8(3):213-21. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.5320
23. Wong GW, Boyda HN, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3(3):CD007451. DOI: 10.1002/14651858.CD007451.pub2
24. Chen ZM, Pan HC, Chen YP et al.; COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1622-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67661-1
25. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04440-2
26. Kendall MJ. Metoprolol-controlled release, zero order kinetics. *J Clin Pharm Ther* 1989;14(3):159-79. DOI: 10.1111/j.1365-2710.1989.tb00235.x
27. Dave T, Athaluri SA, Singh S. ChatGPT in medicine: an overview of its applications, advantages, limitations, future prospects, and ethical considerations. *Front Artif Intell* 2023;6:1169595. DOI: 10.3389/frai.2023.1169595
28. Kharat A. (2022). Artificial Intelligence And Its Role In Healthcare. Available online at: <https://www.entrepreneur.com/en-in/technology/artificial-intelligence-and-its-role-in-healthcare/427963healthcare> (accessed March 7, 2023).
29. Huang J, Tan M. The role of ChatGPT in scientific communication: writing better scientific review articles. *Am J Cancer Res* 2023;13(4):1148-54.
30. Gordijn B, Have HT. ChatGPT: evolution or revolution? *Med Health Care Philos* 2023;26(1):1-2. DOI: 10.1007/s11019-023-10136-0
31. van Dis EAM, Bollen J, Zuidema W et al. ChatGPT: five priorities for research. *Nature* 2023;614(7947):224-6. DOI: 10.1038/d41586-023-00288-7
32. Garg RK, Urs VL, Agarwal AA et al. Exploring the role of ChatGPT in patient care (diagnosis and treatment) and medical research: A systematic review. *Health Promot Perspect* 2023;13(3):183-91. DOI: 10.34172/hpp.2023.22

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гильяревский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. РГНКЦ, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. клинической фармакологии и терапии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; eLibrary SPIN: 1683-2709; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

Ерусланова Ксения Алексеевна – канд. мед. наук, зав. лаб. сердечно-сосудистого старения ОСП РГНКЦ, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: eruslanova_ka@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0003-0048-268X

Бенделиани Нана Георгиевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния Института коронарной и сосудистой хирургии консультативно-диагностического центра, ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». E-mail: n.bendo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3102-1958

Голшмид Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: golshmid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9865-4998

Щедрина Анна Юрьевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гериатрической кардиологии РГНКЦ, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ashedrina@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-3981-4031; eLibrary SPIN: 6133-0405

Ткачева Ольга Николаевна – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. РГНКЦ, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», гл. внештатный гериатр Минздрава России. E-mail: Tkacheva@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5451-2915

Поступила в редакцию: 26.02.2024

Поступила после рецензирования: 05.03.2024

Принята к публикации: 07.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sergey R. Gilyarevsky – Dr. Sci. (Med.), Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; eLibrary SPIN: 1683-2709; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

Ksenia A. Eruslanova – Cand. Sci. (Med.), Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: eruslanova_ka@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0003-0048-268X

Nana G. Bendeliani – Dr. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. E-mail: n.bendo@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3102-1958

Maria V. Golshmid – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: golshmid@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9865-4998

Anna Yu. Shchedrina – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiology, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ashedrina@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-3981-4031

Olga N. Tkacheva – Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Russian Gerontological Research and Clinical Center. E-mail: Tkacheva@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5451-2915

Received: 26.02.2024

Revised: 05.03.2024

Accepted: 07.03.2024



Нарушения сердечного ритма и профиль артериального давления у пациентов с боевыми травмами

С.В. Тополянская^{✉1,2}, М.Н. Куржос², М.Х. Пилярова², Л.И. Бубман², М.В. Голимбекова², К.Д. Мельникова², А.Ю. Молочников², С.О. Хан², Е.А. Атоян², Н.Н. Алексашина², Е.В. Дмитриева², С.А. Рачина¹, К.А. Лыткина², Г.Ю. Мелик-Оганджян², Г.Г. Мелконян^{2,3}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

² ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]sshekshina@yandex.ru

Аннотация

Цель. Изучить возможные нарушения ритма и проводимости, а также профиль артериального давления (АД) у пациентов молодого и среднего возраста с боевыми ранениями.

Материалы и методы. В одномоментное (cross-sectional) исследование включены 102 пациента, перенесших ранение конечностей в сроки от 13 до 114 дней (медиана 38 дней) до поступления в стационар. Возраст включенных в исследование пациентов варьировал от 20 до 59 лет, в среднем составляя 35,7±8,5 года. Пациентам проводили холтеровское мониторирование электрокардиограммы и суточное мониторирование АД. Применяли следующие опросники и шкалы: опросник для выявления признаков вегетативных изменений (А.М. Вейн), шкалу оценки выраженности психофизиологической реакции на стресс, индекс тяжести инсомнии, шкалу Гамильтона для оценки тревоги, шкалу Гамильтона для оценки депрессии, опросник на скрининг посттравматического стрессового расстройства, визуальную аналоговую шкалу боли.

Результаты. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) за сутки достигала 84,6±11,1 в минуту, минимальная ЧСС – 56,9±10,1, максимальная ЧСС – 134,4±18,6 в минуту. Средняя по группе продолжительность тахикардии составила 498,1±316 мин (8 ч 18 мин). Наблюдалась обратная корреляция между возрастом больных и продолжительностью тахикардии за сутки ($r=-0,29$; $p=0,04$), максимальной ЧСС ($r=-0,28$; $p=0,007$), минимальной ЧСС за сутки ($r=-0,23$; $p=0,02$). У пациентов 20–29 лет максимальная ЧСС достигала 141,4±19,4, у пациентов старше 40 лет – 134,3±17,9 ($p=0,009$). Величина циркадного индекса в среднем по группе составляла 1,17±0,13 (0,68–1,47). У 69,7% циркадный индекс был ригидным. Вариабельность ЧСС находилась в пределах нормальных величин у 32,2% обследованных пациентов, у 48,8% она была снижена, у 19,1% – резко снижена. Нарушения сердечного ритма зарегистрированы у 65,5% пациентов. Наиболее часто выявлялась синусовая аритмия (в 76,2% случаев всех аритмий), миграция суправентрикулярного водителя ритма (в 27,0%) и предсердный ритм (в 11,1%). Артериальная гипертензия выявлена у 67,7% обследованных пациентов. Максимальное систолическое АД (САД), соответствующее артериальной гипертензии 1-й степени, зарегистрировано у 43,9% пациентов, 2-й степени – у 19,7%, 3-й степени – у 3,0%, высокое нормальное АД – у 16,7%, нормальное АД – у 16,7%. Максимальное диастолическое АД (ДАД), соответствующее АГ 1-й степени, обнаружено у 30,8% пациентов, 2-й степени – у 30,8%, 3-й степени – у 15,4%, высокое нормальное АД – у 10,8%, нормальное АД – у 12,3%. Среднесуточное САД составляло 126 мм рт. ст., ДАД – 81 мм рт. ст. Среднее дневное САД составляло 128 мм рт. ст., ДАД – 82 мм рт. ст., среднее ночное САД – 118 мм рт. ст., ДАД – 77 мм рт. ст. Максимальное САД достигало 148 мм рт. ст., ДАД – 97 мм рт. ст. При анализе типов суточных кривых АД подавляющее большинство пациентов (44,6%) отнесены к типу «нон-диппер», как для САД, так и для ДАД.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с боевыми травмами очень часто обнаруживается синусовая тахикардия, регистрирующаяся в течение длительного периода времени. ЧСС максимальна у раненых самого молодого возраста и уменьшается по мере увеличения возраста. Очень часто встречается синусовая аритмия, другие нарушения ритма и проводимости – существенно реже. Часто регистрируется повышенное АД, особенно ДАД.

Ключевые слова: ранения, боевая травма, частота сердечных сокращений, артериальное давление, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Тополянская С.В., Куржос М.Н., Пилярова М.Х., Бубман Л.И., Голимбекова М.В., Мельникова К.Д., Молочников А.Ю., Хан С.О., Атоян Е.А., Алексашина Н.Н., Дмитриева Е.В., Рачина С.А., Лыткина К.А., Мелик-Оганджян Г.Ю., Мелконян Г.Г. Нарушения сердечного ритма и профиль артериального давления у пациентов с боевыми травмами. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 38–47. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00386

Heart rhythm disturbances and blood pressure profile in patients with combat injuries

Svetlana V. Topolyanskaya^{✉1}, Maria N. Kurzhos², Medina Kh. Pilyarova², Leonid I. Bubman², Maria V. Golimbekova², Ksenia D. Melnikova², Alexander Yu. Molochnikov², Stanislav O. Khan², Elena A. Atoyanyan², Natalia N. Aleksashina², Elena V. Dmitrieva², Svetlana A. Rachina¹, Karine A. Lytkina², Gayane Yu. Melik-Ogandjanyan², G.G. Melkonyan^{2,3}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² War Veterans Hospital No 3, Moscow, Russia;

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

[✉]sshekshina@yandex.ru

Abstract

Aim. To investigate possible rhythm and conduction disturbances, as well as the blood pressure (BP) profile in young and middle-aged patients with combat wounds.

Materials and methods. The cross-sectional study enrolled 102 patients who suffered limb injuries in the period from 13 to 114 days (median 38 days) before admission to the hospital. The age of the patients included in the study ranged from 20 to 59 years, with an average of 35.7±8.5 years. Patients underwent Holter ECG monitoring and 24-hour BP monitoring. The following questionnaires and scales were used: a questionnaire to identify signs of autonomic changes (A. Vein), a scale for assessing the severity of psychophysiological response to stress, an insomnia severity index, the Hamilton scale for assessing anxiety, the Hamilton scale for assessing depression, a questionnaire for PTSD screening, visual analog pain scale.

Results. The mean heart rate per day reached 84.6±11.1 per minute, the minimum heart rate was 56.9±10.1, the maximum heart rate was 134.4±18.6 per minute. The group mean duration of tachycardia was 498.1±316 minutes (8 hours 18 minutes). There was an inverse correlation between the age of patients and the duration of tachycardia per day ($r=-0.29$; $p=0.04$), maximum heart rate ($r=-0.28$; $p=0.007$), minimum heart rate per day ($r=-0.23$; $p=0.02$). In patients 20-29 years old, the maximum heart rate reached 141.4±19.4, in patients over 40 years old – 134.3±17.9 ($p=0.009$). The mean value of the circadian index for the group was 1.17±0.13 (0.68–1.47). In 69.7%, the circadian index was rigid. Heart rate variability was within normal values in 32.2% of the examined patients, in 48.8% it was reduced, and in 19.1% it was sharply reduced. Heart rhythm disturbances were recorded in 65.5% of patients. The most frequently detected sinus arrhythmia (in 76.2% of cases of all arrhythmias), migration of the supraventricular pacemaker (in 27.0%) and atrial rhythm (in 11.1%). Arterial hypertension was detected in 67.7% of the examined patients. The maximum systolic BP (SBP) corresponding to arterial hypertension of the 1st degree was registered in 43.9% of patients, grade 2 – in 19.7%, grade 3 – in 3.0%, high normal BP – in 16.7%, normal BP – in 16.7%. Maximum diastolic BP (DBP) corresponding to grade 1 hypertension was found in 30.8% of patients, grade 2 – in 30.8%, grade 3 – in 15.4%, high normal BP – in 10.8%, normal BP – in 12.3%. The mean daily SBP was 126 mm Hg, DBP was 81 mm Hg. The mean daytime SBP was 128 mm Hg, DBP was 82 mm Hg. The mean nighttime SBP is 118 mm Hg, DBP is 77 mm Hg. The maximum SBP was 148 mm Hg, DBP was 97 mm Hg. When analyzing the types of daily BP curves, the vast majority of patients (44.6%) were classified as “non-dipper” type, both for SBP and DBP.

Conclusions. The study results indicate that patients with combat injuries very often have sinus tachycardia, which is recorded over a long period of time. Heart rate is highest in the youngest injured patients and decreases as age increases. Sinus arrhythmia is very common, other rhythm and conduction disorders are much less common. High BP, especially DBP, is often recorded.

Keywords: wounds, combat trauma, heart rate, blood pressure, arterial hypertension.

For citation: Topolyanskaya S.V., Kurzhos M.N., Pilyarova M.Kh., Bubman L.I., Golimbekova M.V., Melnikova K.D., Molochnikov A.Yu., Khan S.O., Atoyay E.A., Aleksashina N.N., Dmitrieva E.V., Rachina S.A., Lytkina K.A., Melik-Ogandjanyan G.Yu., Melkonyan G.G. Heart rhythm disturbances and blood pressure profile in patients with combat injuries. Clinical analysis in general medicine. 2024; 5 (2): 38–47 (In Russ.) DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00386

Введение

В последние два года российское здравоохранение сталкивается с абсолютно новыми вызовами, обусловленными необходимостью оказания медицинской помощи достаточно большому числу пациентов, раненых или пострадавших в ходе проведения специальной военной операции. Значительная доля таких пациентов страдают не только непосредственно от самого ранения, физической травмы, но и от его последствий.

По данным американских исследователей, среди ветеранов боевых действий в США отмечается значительная распространенность таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца [1, 2]. Боевые травмы могут приводить к посттравматическому стрессовому расстройству (ПТСР), злоупотреблению алкоголем и наркотическими средствами, функциональным ограничениям, изменениям в различных органах и системах, что ведет за собой возникновение широкого спектра хронических заболеваний [1, 3, 4]. Сама по себе боевая травма является возможным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ и ишемическую болезнь сердца, поскольку она ведет за собой разнообразную патологию – от легкой локальной травмы до массивного повреждения с развитием полиорганной недостаточности [1, 2].

Известно, что у некоторых пациентов АГ и аритмии могут представлять собой психосоматические расстройства, а одним из значимых факторов риска этой патологии является воздействие сильно травмирующих жизненных событий [1]. Полагают, что повторяющееся повышение артериального давления (АД), вызванное

эмоциональным стрессом, в конечном итоге приводит к структурным изменениям в сосудах и устойчивой АГ [5]. Однако очень мало работ, в которых бы изучалось влияние различных факторов риска, включая психоэмоциональные, на возникновение и прогрессирование АГ у военнослужащих, в том числе получивших боевую травму [6]. В немногочисленных исследованиях на эту тему, проведенных главным образом исследователями из США, изучавшими большие группы ветеранов военных действий в Афганистане и Ираке, зарегистрирована повышенная частота развития АГ, обусловленная прежде всего ПТСР [7, 8]. Еще в одном американском исследовании с участием 3846 раненых обнаружена зависимость между тяжестью боевой травмы и увеличением долгосрочного риска возникновения АГ у раненых [9]. Связь между тяжестью боевой травмы и риском АГ среди раненых военнослужащих может быть опосредована не только ПТСР, но и воспалительными и поведенческими реакциями. Влияние на здоровье таких факторов риска, как курение, злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами, неправильное питание, ожирение и снижение физической активности также может способствовать развитию сердечно-сосудистой патологии (ССП) [10].

В одном из самых крупных исследований по влиянию боевой травмы на СПП установлена значимая взаимосвязь между хроническим течением ПТСР и последующим развитием АГ. В этой работе продемонстрировано независимое влияние физической травмы и ее психологических последствий (ПТСР) на патофизиологию АГ. Авторами этого исследования предложена гипотеза, согласно которой различные воспалительные, ме-

Рис. 1. Возможные механизмы влияния боевой травмы на различную патологию (J. Howard и соавт., с изменениями) [10].
 Fig. 1. Possible mechanisms underlying the impact of combat injury on various disorders (according to Howard J.T. [10] with amendments).



таболические, психические и поведенческие факторы лежат в основе взаимосвязи между воздействием физической и психологической травмы и последующим развитием АГ (рис. 1) [10].

Во-первых, боевая травма приводит к системной воспалительной реакции и инициирует каскад, который предрасполагает к широкому спектру заболеваний, включая АГ и другую ССП. ПТСР, которое часто встречается у раненых, модулирует этот эффект либо напрямую через усиление воспалительных реакций, либо косвенно посредством увеличения массы тела и злоупотребления психоактивными веществами. Вместе с тем у раненых с более тяжелыми травмами наблюдаются и более выраженные функциональные ограничения, усугубляющие ССП [10].

Хорошо известно, что стресс играет важную роль в патофизиологии многих не только психических, но и соматических расстройств, включая АГ [1]. Стимуляция симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, индуцированная стрессом, также может принимать участие в патогенезе АГ [5]. Известно, что острая реакция на травму, включая боевую, характеризуется как локальным повреждением, так и общим ответом, заключающимся прежде всего в активации оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники и повышением концентрации гормонов и различных медиаторов воспаления. Все эти изменения направлены на усиление защитных механизмов и повышение выживаемости [11].

По прошествии двух лет с момента начала специальной военной операции еще нет общедоступных данных по долгосрочным исходам ранений, включая возникновение ССП. Настоящее исследование было разработано с целью выявления вероятной ССП у пациентов с боевыми ранениями.

Цель исследования – изучить возможные нарушения ритма и проводимости, а также профиль АД у пациентов молодого и среднего возраста с боевыми ранениями.

Материал и методы

Данная работа была выполнена на клинической базе Госпиталя для ветеранов войн №3 (Москва) и представляла собой одномоментное (cross-sectional) наблюдательное исследование. В исследование включали раненых с боевыми травмами конечностей.

Пациентам проводилось холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и суточное мониторирование АД (СМАД). В рамках данного исследования применялись следующие опросники и шкалы: опросник для выявления признаков вегетативных изменений (А.М. Вейн) [12], шкала оценки выраженности психофизиологической реакции на стресс [13], индекс тяжести инсомнии [14], шкала Гамильтона для оценки тревоги [15], шкала Гамильтона для оценки депрессии [16], опросник на скрининг ПТСР [13], визуальная аналоговая шкала боли.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13). Для предоставления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение – СО – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). Проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Результаты

В исследование включены 102 пациента, перенесших ранение нижних и/или верхних конечностей в сроки от 13 до 114 дней (медиана 38 дней) до поступления в ста-

Таблица 1. ЧСС в изученной группе пациентов (n=91)
Table 1. Heart rate in the studied group of patients (n=91)

Параметр	Среднее±СО*	Min–Max
Средняя ЧСС	84,6±11,1	54–119
ЧСС _{min}	56,9±10,1	25–88
ЧСС _{max}	134,4±18,6	82–188
Средняя продолжительность тахикардии, мин (за сутки)	498,1±316 (8 ч 18 мин)	27–1261

Таблица 2. ЧСС в различных возрастных группах пациентов
Table 2. Heart rates in various age groups of patients

Параметр	Возрастные группы			p
	20–29 лет	30–39 лет	≥40 лет	
Средняя ЧСС	87,2±10,4*	85,0±12,4*	81,8±9,5*	0,04 – между 1 и 3-й группами 0,5 – между 1 и 2-й группами 0,25 – между 2 и 3-й группами
ЧСС _{min}	53,4±9,3	59,0±10,0	57,5±10,3	0,1 – между 1 и 3-й группами 0,02 – между 1 и 2-й группами 0,56 – между 2 и 3-й группами
ЧСС _{max}	141,4±19,4	134,3±17,9	128,1±16,8	0,009 – между 1 и 3-й группами 0,14 – между 1 и 2-й группами 0,17 – между 2 и 3-й группами
Средняя продолжительность тахикардии, сут	644,8±317,3	516,2±321,8	404,9±238,5	0,03 – между 1 и 3-й группами 0,26 – между 1 и 2-й группами 0,27 – между 2 и 3-й группами

*Среднее±СО.

ционар. Все участники исследования были мужчинами. Возраст включенных в исследование пациентов варьировал от 20 до 59 лет, в среднем составляя 35,7±8,5 года. Доля пациентов моложе 30 лет достигала 29,4%, 30–39 лет – 35,3%, 40 лет и старше – 35,3%. Нарушения сердечного ритма в анамнезе были зарегистрированы лишь у 8,9% пациентов (в половине из этих случаев – тахикардия); антиаритмические препараты никто из пациентов не принимал. Эпизодическое повышение АД до ранения отмечали 32,1% из опрошенных пациентов, диапазон повышения АД составлял 130–150/90–100 мм рт. ст.; лишь у двух пациентов АД повышалось до 180/90–100 мм рт. ст. Никто из этих пациентов не контролировал АД, диагноз АГ ранее был установлен только одному раненому. Антигипертензивные препараты регулярно получал лишь один пациент – он принимал валсартан в комбинации с индапамидом.

Параметры частоты сердечных сокращений (ЧСС) у обследованных пациентов представлены в табл. 1, 2.

При проведении корреляционного анализа обнаружены достоверные обратные корреляции между возрастом пациентов и: продолжительностью тахикардии за сутки ($r=-0,29$; $p=0,04$), максимальной ЧСС – ЧСС_{max} ($r=-0,28$; $p=0,007$), минимальной ЧСС – ЧСС_{min} за сутки ($r=-0,23$; $p=0,02$).

Средние значения циркадного индекса составили 1,17±0,13 (норма 1,24–1,44), варьируя от 0,68 до 1,47. У 69,7% из обследованных пациентов циркадный индекс был ригидным. Циркадный индекс был ригидным у 79,2% пациентов в возрасте 40 лет и старше, тогда как в группе участников моложе 30 лет этот показатель составил 52% ($p=0,04$). Зарегистрирована обратная кор-

реляция между циркадным индексом и возрастом пациентов ($r=-0,27$; $p=0,01$). Вариабельность ЧСС находилась в пределах нормальных величин у 32,2% обследованных пациентов, у 48,8% она была снижена, у 19,1% – резко снижена.

Нарушения сердечного ритма зарегистрированы у 65,5% пациентов. Наиболее часто выявлялась синусовая аритмия (в 76,2% случаев всех аритмий), миграция суправентрикулярного водителя ритма (в 27,0%) и предсердный ритм (в 11,1%). Эпизоды суправентрикулярной тахикардии обнаружены лишь у двух пациентов (3,1% всех аритмий), пробежка желудочковой тахикардии – у одного. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени зарегистрирована у 3 больных, 2-й степени тип Мобитц-2 – у 2 пациентов. Суправентрикулярная экстрасистолия наблюдалась у 77,9% пациентов, желудочковая экстрасистолия – у 45,3% пациентов. Медиана числа суправентрикулярных экстрасистол составила всего лишь 4, желудочковых – одна. Установлена прямая корреляция между возрастом пациентов и числом желудочковых ($r=0,37$; $p=0,003$) и наджелудочковых экстрасистол ($r=0,28$; $p=0,01$).

Зарегистрирована прямая корреляция между временем, прошедшим с момента ранения, и средней ЧСС ($r=0,27$; $p=0,01$), ЧСС_{min} ($r=0,21$; $p=0,04$), а также обратная корреляция с числом суправентрикулярных экстрасистол, не достигавшая, однако, степени статистической достоверности ($r=-0,19$; $p=0,09$). У пациентов моложе 30 лет отмечены прямая корреляция между давностью ранения и средней ЧСС ($r=0,42$; $p=0,03$) и обратная корреляция с числом суправентрикулярных экстрасистол ($r=-0,6$; $p=0,002$). У раненых старше 30 лет

никаких достоверных взаимосвязей между временем, прошедшим с момента ранения, и показателями холтеровского мониторирования ЭКГ не обнаружено.

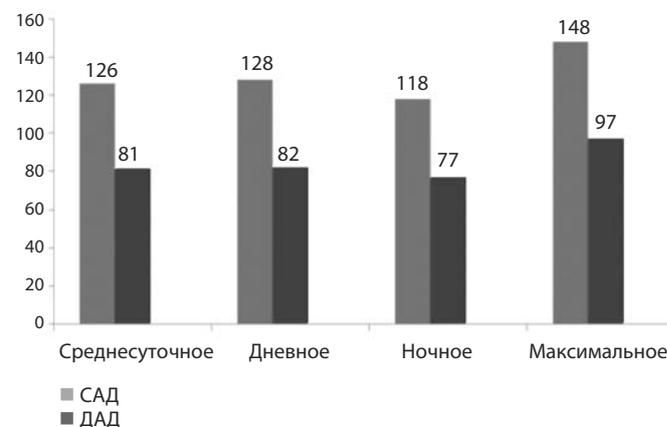
В общей группе пациентов установлена прямая корреляция между показателями шкалы тревоги Гамильтона и числом желудочковых экстрасистол ($r=0,5; p=0,008$). При этом параметры тревоги прямо коррелировали с числом желудочковых экстрасистол у пациентов моложе 40 лет ($r=0,61; p=0,001$), тогда как у раненых в возрасте 40 лет и старше никаких достоверных взаимосвязей не обнаружено. Вместе с тем у пациентов 40 лет и старше обнаружена прямая корреляция между показателями шкалы тревоги и ЧСС_{max} ($r=0,57; p=0,08$). В общей группе раненых зарегистрирована прямая корреляция между показателями шкалы депрессии Гамильтона и средней ЧСС ($r=0,32; p=0,06$), достигавшая степени максимальной достоверности у пациентов в возрасте от 30 до 39 лет ($r=0,54; p=0,03$).

В целом не наблюдалось никаких достоверных взаимосвязей между показателями опросника для выявления признаков вегетативных изменений и всеми изученными параметрами холтеровского мониторирования ЭКГ, однако у пациентов в возрасте от 20 до 29 лет обнаружена прямая корреляция с ЧСС_{min} ($r=0,52; p=0,01$) и средней ЧСС, однако данная взаимосвязь не достигала степени статистической достоверности ($r=0,32; p=0,1$).

Во всех группах пациентов не установлено никаких достоверных корреляций между показателями холтеровского мониторирования ЭКГ и параметрами шкалы оценки выраженности психофизиологической реакции на стресс ($p=0,18-0,81$) и опросника на скрининг ПТСР ($p=0,13-0,9$).

Показатели индекса тяжести инсомнии в общей группе пациентов коррелировали лишь с ЧСС_{max} ($r=0,3; p=0,04$). У раненых моложе 40 лет установлены прямые корреляции не только с ЧСС_{max} ($r=0,4; p=0,01$), но и с числом желудочковых экстрасистол ($r=0,37; p=0,05$) и наджелудочковых экстрасистол, однако данная взаимосвязь не достигала степени статистической достоверности ($r=0,24; p=0,1$).

Рис. 2. Суточный профиль АД.
Fig. 2. 24-hour blood pressure profile.



В общей группе пациентов зафиксирована обратная корреляция между временем, прошедшим с момента ранения, и показателями шкалы оценки выраженности психофизиологической реакции на стресс ($r=-0,28; p=0,05$), индекса тяжести инсомнии ($r=-0,34; p=0,01$), визуальной аналоговой шкалы боли ($r=-0,28; p=0,05$). У раненых в возрасте 20–29 лет установлены обратные взаимосвязи между временем, прошедшим с момента ранения, и показателями опросника для выявления признаков вегетативных изменений ($r=-0,54; p=0,01$), опросника на скрининг ПТСР ($r=-0,51; p=0,02$), шкалы оценки выраженности психофизиологической реакции на стресс ($r=-0,51; p=0,02$), индекса тяжести инсомнии ($r=-0,46; p=0,05$) и визуальной аналоговой шкалой боли ($r=-0,43; p=0,07$). В группе пациентов в возрасте 30–39 лет обнаружена лишь корреляция между временем, прошедшим с момента ранения, и показателями опросника для выявления признаков вегетативных изменений ($r=0,56; p=0,01$), а также индекса тяжести инсомнии ($r=-0,45; p=0,05$). У раненых в возрасте 40 лет и старше никаких достоверных взаимосвязей между давностью ранения и показателями изученных шкал и опросников установлено не было.

Таблица 3. Показатели СМАД у пациентов с АГ и без нее (мм рт. ст.; среднее±СО)
Table 3. 24-hour blood pressure monitoring indicators in patients with/without hypertension

Параметр	АГ (n=44)	Нет АГ (n=21)	p
Среднесуточное САД	132,3±9,3	112,5±7,5	<0,000001
Среднесуточное ДАД	84,2±7,6	74,8±5,2	0,000004
Дневное САД	134,6±9,5	113,8±8,0	<0,000001
Дневное ДАД	85,3±8,4	75,2±5,3	0,000008
Ночное САД	122,7±11,4	109,3±8,8	0,000002
Ночное ДАД	78,6±8,7	72,5±6,3	0,004
Пульсовое АД	47,7±7,9	37,7±5,2	0,000004
САД _{max}	156,4±11,6	129,2±8,0	<0,000001
САД _{min}	110,4±16,8	100,3±12,2	0,04
ДАД _{max}	101,5±14,8	89,2±7,8	0,0009
ДАД _{min}	65,2±10,4	65,4±1,1	0,96

Таблица 4. Распространенность АГ в разных возрастных группах
Table 4. Prevalence of hypertension among various age groups

Параметр	Возрастные группы			p
	20–29 лет	30–39 лет	≥40 лет	
САД				
Нормальное АД	5,5%	4,8%	33,3%	0,02 – для различий по частоте АГ между 1 и 3-й группами 0,01 – между 2 и 3-й группами
Высокое нормальное АД	16,7%	19,0%	14,8%	
АГ 1-й степени	50%	66,7%	22,2%	
АГ 2-й степени	22,2%	9,5%	25,9%	
АГ 3-й степени	5,5%	0%	3,7%	
ДАД				
Нормальное АД	5,5%	9,5%	19,2%	0,2 – для различий по частоте АГ между 1 и 3-й группами 0,3 – между 2 и 3-й группами
Высокое нормальное АД	22,2%	9,5%	3,8%	
АГ 1-й степени	33,3%	28,6%	30,8%	
АГ 2-й степени	27,8%	47,6%	19,2%	
АГ 3-й степени	11,1%	4,8%	26,9%	

Основные показатели АД в исследуемой группе пациентов представлены на рис. 2. Параметры СМАД у раненых с АГ и без нее отражены в табл. 3.

При сравнении показателей АД в разных возрастных группах пациентов установлены достоверные различия лишь в отношении пульсового давления: у раненых в возрасте 20–29 лет пульсовое АД достигало 48±7,6 мм рт. ст., у пациентов 40 лет и старше – 40,8±8,5 мм рт. ст. (p=0,006 для различий с пациентами 20–29 лет), у пациентов 30–39 лет – 46,2±7,9 мм рт. ст. (p=0,03 для различий с ранеными в возрасте 40 лет и старше).

По результатам СМАД АГ выявлена у 67,7% обследованных пациентов. Максимальное систолическое АД (САД_{max}), соответствующее АГ 1-й степени, зарегистрировано у 43,9% пациентов, 2-й степени – у 19,7%, 3-й степени – у 3,0%, высокое нормальное АД – у 16,7%, нормальное АД – у 16,7%. Максимальное диастолическое АД (ДАД_{max}), соответствующее АГ 1-й степени, обнаружено у 30,8% пациентов, 2-й степени – у 30,8%, 3-й степени – у 15,4%, высокое нормальное АД – у 10,8%, нормальное АД – у 12,3%. Различия в распространенности АГ в разных возрастных группах раненых отражены в табл. 4.

В общей группе пациентов зарегистрирована обратная корреляция между возрастом пациентов и пульсовым АД (r=-0,35; p=0,004), возрастом и ДАД_{max} (r=0,25; p=0,04). Наряду с этим установлена прямая корреляция между временем, прошедшим с момента ранения, и средним ДАД (r=0,26; p=0,04), дневным ДАД (r=0,28; p=0,02) и ДАД_{max} (r=0,32; p=0,01).

Типы суточных кривых АД представлены на рис. 3.

В общей группе пациентов зарегистрированы достоверные корреляции между ДАД_{max} и показателями шкалы тревоги Гамильтона (r=0,39; p=0,02), минимальным ДАД (ДАД_{min}) и индексом тяжести инсомнии (r=0,4; p=0,05), минимальным САД (САД_{min}) и циркадным индексом (r=-0,36; p=0,02). Корреляционные взаимосвязи между АД и другими параметрами у раненых в возрасте от 20 до 29 лет представлены в табл. 5.

Рис. 3. Типы суточных кривых АД.
Fig. 3. Types of 24-h blood pressure charts.

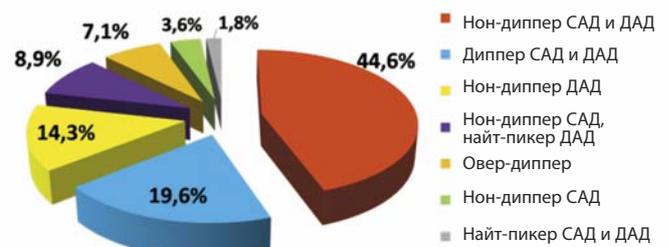


Таблица 5. Корреляции между показателями АД и другими параметрами у пациентов в возрасте 20–29 лет
Table 5. Correlations between blood pressure and other parameters in patients aged 20–29

Параметр	r (коэффициент корреляции)	p
ДАД _{max} и шкала тревоги	0,66	0,03
ДАД _{max} и вегетативная дисфункция	0,29	0,07
ДАД _{max} и реакция на стресс	0,22	0,1
ДАД _{min} и шкала депрессии	0,9	0,03
ДАД _{min} и опросник ПТСР	0,76	0,04
ДАД _{min} и реакция на стресс	0,68	0,09
ДАД _{min} и тяжесть инсомнии	0,75	0,05
ДАД _{min} и средняя ЧСС	-0,6	0,04
ДАД _{min} и ЧСС _{min}	-0,53	0,1
ДАД _{min} и ЧСС _{max}	-0,75	0,01
ДАД _{min} и циркадный индекс	-0,61	0,06
САД _{min} и циркадный индекс	-0,63	0,02
Пульсовое АД и средняя ЧСС	0,59	0,001
Пульсовое АД и продолжительность тахикардии	0,84	0,01

Показатели холтеровского мониторирования ЭКГ и СМАД отдельно проанализированы у пациентов с ампу-

тациями конечностей. Различий всех исследуемых показателей холтеровского мониторирования ЭКГ и СМАД у пациентов с ампутациями и с сохранными конечностями зарегистрировано не было, за исключением ночного ДАД ($79,8 \pm 5,0$ и $75,8 \pm 9,1$ мм рт. ст. соответственно; $p=0,04$).

Обсуждение

В нашей группе пациентов АГ выявлена в 67,7% случаев, а нормальное АД зарегистрировано лишь в 12,3%. В исследовании J. Howard и соавт. распространенность АГ в выборке из 38 734 военнослужащих составила 7,6% [17]. Однако в этом исследовании лишь 0,6% пациентов были ранены, в то время как 50,8% были развернуты, но не участвовали в боевых действиях, а 48,6% участвовали в боевых действиях. По сравнению с военнослужащими, которые не участвовали в боевых действиях, вероятность АГ повышалась в 1,28 раза среди тех, кто участвовал в боевых действиях, но не был ранен, и в 1,46 раз у раненых. В этом исследовании небольшая продолжительность сна, ПТСР, а также избыточная масса тела увеличивали риск АГ [17]. По нашим данным, также установлена достоверная взаимосвязь между индексом тяжести инсомнии и ДАД.

В наших наблюдениях выраженное повышение САД, соответствующее АГ 2–3-й степени, зарегистрировано у 22,7% пациентов, тогда как аналогичное повышение ДАД выявлено почти у половины (46,2%). Если принимать во внимание пороговое значение для диагностики АГ, равное 130/80 мм рт. ст. [18], то лишь 5,5% наших пациентов в возрасте 20–29 лет имели нормальное АД.

Известно, что диастолическая АГ представляет собой наиболее частый фенотип АГ у лиц моложе 50 лет, а ее пик приходится на возраст от 30 до 49 лет [19]. Однако в наших наблюдениях максимальная частота диастолической АГ отмечалась в самой молодой группе пациентов от 20 до 29 лет. Известно, что основными причинами повышения ДАД являются ожирение, низкая физическая нагрузка, стресс, тревога, избыточное потребление соли и злоупотребление алкогольными напитками. По нашему мнению, наиболее очевидными причинами повышения АД у обследованных нами раненых можно рассматривать стресс, тревогу и, возможно, злоупотребление алкоголем. Так, у наших пациентов зарегистрированы достоверные корреляции между максимальным ДАД и показателями шкалы тревоги Гамильтона. Уже достаточно давно было высказано предположение, что эссенциальная АГ является отчасти психосоматическим расстройством, а психоэмоциональный стресс – один из триггерных механизмов повышения АД, которое без надлежащей коррекции может перерасти в стойкую АГ. Гиперреактивность сердечно-сосудистой системы на различные психологические факторы и активация симпат-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы участвует в патогенезе АГ и способствует ее более раннему возникновению [20].

У наших пациентов в возрасте 20–29 лет пульсовое АД достигало 48 мм рт. ст., у пациентов 40 лет и старше –

40 мм рт. ст. Известно, что высокое пульсовое давление – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда и инсульт, а также смертности от них, хотя клиническая значимость высокого пульсового давления у лиц молодого возраста окончательно не ясна. По нашим данным, зарегистрирована обратная корреляция между возрастом пациентов и пульсовым АД, в то время как физиологически должно быть наоборот – пульсовое давление повышается с возрастом в связи с увеличением жесткости артерий [21].

В наших наблюдениях установлена прямая корреляция между временем, прошедшим с момента ранения, и различными показателями ДАД, что косвенно может отражать ведущую роль именно диастолического давления как маркера стрессовой гипертензии. Чем дольше время от момента ранения, тем больше накопления негативного влияния стрессовых факторов на сердечно-сосудистую систему и закрепления стойкой АГ. Аналогично нашим данным, в исследовании A. Voronko и соавт., изучавших соматическую патологию у военнослужащих, перенесших лучевую болезнь, и участников военных конфликтов, не получивших боевых ранений, с увеличением времени после травмы течение АГ становилось более тяжелым. В этом исследовании у участников военных конфликтов отмечено более легкое течение АГ по сравнению с облученными, что объяснялось авторами их более молодым возрастом [22]. Однако в отличие от наших пациентов у участников данного исследования не было боевых ранений. Стоит отметить, что долгосрочное влияние травмы на АГ достаточно известно, однако очень мало данных по влиянию АГ, выявленной на раннем этапе после травмы, на неблагоприятные исходы [23].

В нашей группе пациентов лишь у каждого пятого зарегистрировано нормальное ночное снижение АД. Аналогично нашим данным, в исследовании Д.А. Галактинова и соавт., изучавших профиль АД у военнослужащих, также чаще превалировал профиль АД non-dipper [6]. По мнению этих исследователей, такой фактор риска, как травма, имеет большое влияние на изменение суточного профиля АД, что отчасти может быть обусловлено инсомнией, тревогой и депрессией, вызванными стрессом. У наших пациентов в возрасте 20–29 лет были обнаружены прямые взаимосвязи между ДАД и показателями шкалы тревоги, опросника для выявления признаков вегетативных изменений, шкалы оценки выраженности психофизиологической реакции на стресс и опросника на скрининг ПТСР.

Хорошо известно, что боевая травма приводит к психологическому стрессу, который способствует возникновению различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ. Многими исследователями была продемонстрирована прямая взаимосвязь между ПТСР и АГ [1, 10]. Однако в наших наблюдениях прямая корреляция между показателями опросника на скрининг ПТСР и АД была обнаружена только у самых молодых пациентов 20–29 лет. Помимо ПТСР, влияние и других факторов риска (курение, злоупотребление алкоголем и наркотиче-

скими средствами, неправильное питание) может быть вовлечено в патогенез АГ [10]. Следует отметить, что мы оценивали ПТСП не на основании результатов углубленного осмотра психолога и психиатра, а только с помощью скрининг-опросника, который может обладать меньшей чувствительностью для выявления ПТСП.

У наших пациентов 20–29 лет зарегистрированы достоверные обратные взаимосвязи между ДАД и ЧСС, тогда как пульсовое АД напрямую коррелировало с ЧСС и продолжительностью тахикардии. Бразильские исследователи также обнаружили прямую корреляцию между ЧСС и пульсовым давлением у подростков, причем только мужского пола [24]. По мнению этих авторов, одним из возможных объяснений прямой взаимосвязи между ЧСС и пульсовым АД может быть тот факт, что пульсовое давление является показателем жесткости артерий, способствующей изменениям ЧСС посредством увеличения скорости распространения пульсовой волны от аорты к периферическим сосудам; в этом случае чем выше скорость антеградной волны, тем выше последующая ретроградная волна, вызывающая перегрузку сердечно-сосудистой системы [24].

В исследовании нидерландских ученых продемонстрировано, что именно ДАД связано с вегетативной дисфункцией сердца и ЧСС [25]. Была показана обратная взаимосвязь между ДАД и вариабельностью сердечного ритма, а также реакцией ЧСС на физическую нагрузку. По мнению этих исследователей, относительный сдвиг в сторону преобладания активности симпатической нервной системы может привести к повышению системного сосудистого сопротивления и, следовательно, к более высокому среднему АД, в котором преобладает ДАД. В то же время корреляция между повышенной ЧСС и пульсовым АД также может объясняться избыточной активацией симпатической нервной системы, которая способствует более высокой ЧСС и более высокому пульсовому давлению [25].

В нашей группе пациентов отмечены различные признаки дисфункции вегетативной нервной системы, особенно у более молодых раненых. Нами зарегистрированы прямые взаимосвязи между ЧСС и показателями шкалы тревоги и депрессии Гамильтона, а у пациентов в возрасте 20–29 лет обнаружена прямая корреляция между показателями опросника для выявления признаков вегетативных изменений и ЧСС. Показатели индекса тяжести инсомнии коррелировали с ЧСС и числом экстрасистол, особенно у более молодых пациентов. При этом вариабельность ЧСС находилась в пределах нормальных величин лишь у трети обследованных пациентов.

В британском исследовании с участием 862 пациентов, половина из которых получили боевую травму, продемонстрирована обратная взаимосвязь между вариабельностью сердечного ритма и ранениями, при этом большая тяжесть ранения и минно-взрывные ранения были ассоциированы с более низкой вариабельностью сердечного ритма [26]. Более низкая вариабельность отражает относительно более низкий тонус парасимпатической нервной системы и объясняет более вы-

сокие значения ЧСС и длительность тахикардии у наших пациентов, в том числе в состоянии покоя и ночью. Другие исследователи, как и мы, зарегистрировали значимую связь между боевой травмой и ЧСС в состоянии покоя, а также ПТСП [26, 27]. Наряду с этим было показано, что ПТСП независимо связано со снижением вариабельности сердечного ритма [27, 28]. Другой потенциальной причиной снижения вариабельности сердечного ритма у раненых может быть системное воспаление, которое наиболее выражено у пациентов с минно-взрывными ранениями, наблюдавшимися практически у всех наших пациентов [26]. Другим объяснением может быть влияние взрывной волны на дисфункцию эндотелия, которая может повлиять на снижение вариабельности сердечного ритма.

ПТСП коррелирует с ЧСС, вариабельностью сердечного ритма, а также с АД. Известно, что люди, у которых развивается ПТСП, имеют более высокую ЧСС в состоянии покоя. Повышенная ЧСС после травмы и во время госпитализации является предиктором ПТСП даже через 4 мес после травмы [29].

Наконец, мы не обнаружили каких-либо достоверных различий между изученными параметрами холтеровского мониторирования ЭКГ и СМАД у пациентов с ампутированными конечностями по сравнению с сохранными. Аналогично нашим данным, в исследовании J. Trof и соавт., изучавших долговременное влияние ампутации на различные сердечно-сосудистые и метаболические нарушения у пациентов с боевыми травмами, не обнаружено различий в риске развития АГ, гиперлипидемии, сахарного диабета, кардиальной патологии у пациентов, перенесших ампутацию, по сравнению с лицами с сохранными конечностями. Однако в этом исследовании изучались долгосрочные исходы после ампутаций конечностей и средний период наблюдения составил 12 лет, в то время как у нас – 38 дней [30].

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с боевыми травмами очень часто обнаруживается синусовая тахикардия, регистрирующаяся в течение длительного периода времени. ЧСС максимальна у раненых самого молодого возраста и уменьшается по мере увеличения возраста. Очень часто встречается синусовая аритмия, другие нарушения ритма и проводимости – существенно реже. Часто наблюдается АГ, особенно диастолическая. Наше исследование подтверждает тот факт, что боевая травма является фактором риска ССП, и закладывает основу для последующих исследований последствий боевых травм для состояния здоровья. Раннее выявление ССП у молодых пациентов, перенесших боевую травму, позволит своевременно назначить соответствующую медикаментозную и немедикаментозную терапию и улучшить прогноз этих раненых.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Источник финансирования: нет.

Литература / References

- Persu A, Petit G, Georges C, de Timary P. Hypertension, a Posttraumatic Stress Disorder? Time to Widen Our Perspective. *Hypertension* 2018;71(5):811-2. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.106608
- Rogers WH, Kazis LE, Miller DR et al. Comparing the health status of VA and non-VA ambulatory patients: the veterans' health and medical outcomes studies. *J Ambul Care Manage* 2004;27:249-62.
- Eskridge SL, Macera CA, Galarneau MR et al. Combat blast injuries: injury severity and posttraumatic stress disorder interaction on career outcomes in male servicemembers. *J Rehabil Res Dev* 2013;50:7-16.
- Seal KH, Cohen G, Waldrop A et al. Substance use disorders in Iraq and Afghanistan veterans in VA healthcare, 2001- 2010: Implications for screening, diagnosis and treatment. *Drug Alcohol Depend* 2011;116:93-101. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2010.11.027
- Mann SJ. Psychosomatic research in hypertension: the lack of impact of decades of research and new directions to consider. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14(10):657-64. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2012.00686.x
- Галактионов Д.А., Кучмин А.Н., Пухова У.Д. и др. Оценка суточных параметров артериального давления у пациентов после перенесенной травмы. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2023;25(2):203-9. DOI: 10.17816/brmma192518
Galaktionov D.A., Kuchmin A.N., Pukhova U.D. et al. Assessment of daily blood pressure parameters in patients after trauma. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(2):203-9. DOI: 10.17816/brmma19251 (in Russian).
- Cohen BE, Marmar C, Ren L et al. Association of cardiovascular risk factors with mental health diagnoses in Iraq and Afghanistan war veterans using VA health care. *JAMA*. 2009; 302:489-492. doi: 10.1001/jama.2009.1084
- Burg MM, Brandt C, Buta E et al. Risk for incident hypertension associated with posttraumatic stress disorder in military veterans and the effect of posttraumatic stress disorder treatment. *Psychosom Med* 2017;79:181-8. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000376
- Stewart LJ, Sosnov JA, Howard JT et al. Retrospective analysis of long-term outcomes after combat injury: a hidden cost of war. *Circulation*. 2015;132:2126-33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016950
- Howard JT, Sosnov JA, Janak JC et al. Associations of initial injury severity and posttraumatic stress disorder diagnoses with long-term hypertension risk after combat injury. *Hypertension* 2018;71:824-32. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10496
- Savić J, Černak I, Pejnović N et al. Acute phase response to war wound. *Shock* 1995;4(6):61.
- Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2003.
Wayne A.M. Autonomic disorders. Clinic, diagnosis, treatment. Moscow: Medical Information Agency, 2003 (in Russian).
- Посттравматическое стрессовое расстройство. Клинические рекомендации. 2022.
Post-traumatic stress disorder. Clinical recommendations. 2022 (in Russian).
- Индекс тяжести инсомнии. Режим доступа: https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-starcheskaia-asteniia-utv-minzdravom-rossii_1/prilozhenie-g/prilozhenie-g20/shablon/ (дата обращения: 15.07.2023).
Insomnia Severity Index. Available at: https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-starcheskaia-asteniia-utv-minzdravom-rossii_1/prilozhenie-g/prilozhenie-g20/shablon/ (Accessed: 15.07.2023) (in Russian).
- Шкала М. Гамильтона для оценки тревоги. Available at <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-trevozhno-fobicheskie-rasstroistva-u-vzroslykh-utv/prilozhenie-g1-gn/prilozhenie-g1/> Accessed 20 Jul 2023 (in Russian).
- Шкала Гамильтона для оценки депрессии. Available at <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-kognitivnye-rasstroistva-utv-lits-pozhilogo/prilozhenie-g1-gn/prilozhenie-g25/> Accessed 20 Jul 2023 (in Russian).
- Howard JT, Stewart LJ, Kolaja CA et al. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. *J Hypertens*. 2020;38(7):1293-1301. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002364
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115. DOI: 10.1161/HYP.000000000000065
- Romero CA, Tabares AH, Orias M. Is Isolated Diastolic Hypertension an Important Phenotype? *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(12):177. DOI: 10.1007/s11886-021-01609-w
- Walther LM, Wirtz PH. Physiological reactivity to acute mental stress in essential hypertension: a systematic review. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1215710. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1215710
- Chou CH, Yin JH, Lin YK et al. The optimal pulse pressures for healthy adults with different ages and sexes correlate with cardiovascular health metrics. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:930443. DOI: 10.3389/fcvm.2022.930443
- Voronko AA, Seliuk OV, Bohomolets OV. Comorbid internal disease in military servants who have sensed the exposure of extreme factors of military service. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2021;26:339-356. DOI: 10.33145/2304-8336-2021-26-339-356.
- Davidson AJ, Ferencz SE, Sosnov JA et al. Presenting hypertension, burn injury, and mortality in combat casualties. *Burns*. 2018;44(2):298-304. DOI: 10.1016/j.burns.2017.07.023.
- Christofaro DGD, Casonatto J, Vanderlei LCM, Cucato GG, Dias RMR. Relationship between Resting Heart Rate, Blood Pressure and Pulse Pressure in Adolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(5):405-410. DOI: 10.5935/abc.20170050
- Chen Z, Wang S, He Z et al. Observational and genetic evidence support a relationship between cardiac autonomic function and blood pressure. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1187275. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1187275
- Maqsood R, Schofield S, Bennett AN et al. Relationship between combat-related traumatic injury and ultrashort term heart rate variability in a UK military cohort: findings from the ADVANCE study. *BMJ Mil Health*. 2023:e002316. DOI: 10.1136/military-2022-002316
- Ge F, Yuan M, Li Y, Zhang W. Posttraumatic Stress Disorder and Alterations in Resting Heart Rate Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Investig*. 2020;17(1):9-20. DOI: 10.30773/pi.2019.0112
- Minassian A, Geyer MA, Baker DG et al. Heart rate variability characteristics in a large group of active-duty marines and relationship to posttraumatic stress. *Psychosom Med*. 2014;76(4):292-301. DOI: 10.1097/PSY.000000000000056
- Sadeghi M, Sasangohar F, McDonald AD, Hegde S. Understanding Heart Rate Reactions to Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) Among Veterans: A Naturalistic Study. *Human Factors*. 2022; 64(1):173-187. DOI: 10.1177/00187208211034024
- Tropf JG, Hoyt BW, Walsh SA et al. Long-Term Health Outcomes of Limb Salvage Compared with Amputation for Combat-Related Trauma. *J Bone Joint Surg Am*. 2023;105(23):1867-1874. DOI: 10.2106/JBJS.22.01284.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тополянская Светлана Викторовна – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ГБУЗ ГВБ №3. E-mail: sshekshina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Куржос Мария Николаевна – врач-терапевт, ГБУЗ ГВБ №3. E-mail: masha1shevchyk@gmail.com

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Svetlana V. Topolyanskaya – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), War Veterans Hospital No 3. E-mail: sshekshina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4131-8432

Maria N. Kurzhos – general practitioner, War Veterans Hospital No 3. E-mail: masha1shevchyk@gmail.com

Пиларова Медина Халитовна – врач-гериатр, ГБУЗ ГВВ №3.
E-mail: pilyarovamk@gvv3.net

Бубман Леонид Игоревич – врач-хирург, ГБУЗ ГВВ №3.
E-mail: bubmanli@gvv3.net; ORCID: 0000-0002-4195-3188

Голимбекова Мария Вячелавовна – врач-терапевт, ГБУЗ ГВВ №3.
E-mail: golimbekovamv@gvv3.net; ORCID: 0009-0003-6234-2807

Мельникова Ксения Дмитриевна – врач-терапевт, ГБУЗ ГВВ №3.
E-mail: melnikovakd@gvv3.net

Молочников Александр Юрьевич – зав. хирургическим отделением №21, ГБУЗ ГВВ №3.
E-mail: molochnikovay@gvv3.net

Хан Станислав Олегович – врач-хирург, ГБУЗ ГВВ №3.
E-mail: khanso@gvv3.net

Атоян Елена Альбертовна – врач отделения функциональной диагностики, ГБУЗ ГВВ №3.
E-mail: atoyanea@gvv3.net

Алексашина Наталья – врач отделения функциональной диагностики, ГБУЗ ГВВ №3.
E-mail: Aleksashinann@gvv3.net

Дмитриева Елена Владимировна – зав. отделением функциональной диагностики, ГБУЗ ГВВ №3.
E-mail: dmitrievaev@gvv3.net

Рачина Светлана Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

Лыткина Каринэ Арнольдовна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по терапии, ГБУЗ ГВВ №3.
E-mail: lytkinaka@gvv3.net; ORCID: 0000-0001-9647-7492

Мелик-Оганджян Гаянэ Юрьевна – зам. глав. врача по медицинской части, ГБУЗ ГВВ №3.
E-mail: nachmed@gvv3.net

Мелконян Георгий Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач, ГБУЗ ГВВ №3, ФГБОУ ДПО РМАНПО.
E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Поступила в редакцию: 14.03.2024

Поступила после рецензирования: 21.03.2024

Принята к публикации: 28.03.2024

Medina Kh. Pilyarova – geriatrician, War Veterans Hospital No 3.
E-mail: pilyarovamk@gvv3.net

Leonid I. Bubman – surgeon, War Veterans Hospital No 3.
E-mail: bubmanli@gvv3.net; ORCID: 0000-0002-4195-3188

Maria V. Golimbekova – general practitioner, War Veterans Hospital No 3.
E-mail: golimbekovamv@gvv3.net; ORCID: 0009-0003-6234-2807

Ksenia D. Melnikova – general practitioner, War Veterans Hospital No 3.
E-mail: melnikovakd@gvv3.net

Alexander Yu. Molochnikov – head of the Surgical Department No. 21, War Veterans Hospital No 3.
E-mail: molochnikovay@gvv3.net

Stanislav O. Khan – surgeon, War Veterans Hospital No 3.
E-mail: khanso@gvv3.net

Elena A. Atoyan – doctor, War Veterans Hospital No 3.
E-mail: atoyanea@gvv3.net

Natalia N. Aleksashina – doctor, War Veterans Hospital No 3.
E-mail: Aleksashinann@gvv3.net

Elena V. Dmitrieva – head of the Department of Functional Diagnostics, War Veterans Hospital No 3.
E-mail: dmitrievaev@gvv3.net

Svetlana A. Rachina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

Karine A. Lytkina – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief doctor, War Veterans Hospital No 3.
E-mail: lytkinaka@gvv3.net; ORCID: 0000-0001-9647-7492

Gayane Yu. Melik-Ogandjanyan – Deputy Chief doctor, War Veterans Hospital No 3.
E-mail: nachmed@gvv3.net

Georgiy G. Melkonyan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief doctor, War Veterans Hospital No 3, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-4021-5044

Received: 14.03.2024

Revised: 21.03.2024

Accepted: 28.03.2024



Заболееваемость и распространенность легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной красной волчанкой. Систематический обзор

В.Д. Закиев^{✉1}, Т.В. Мартынюк^{1,2}, Ю.В. Котовская¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия
[✉] zakiev739@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – редкое осложнение системной красной волчанки (СКВ). Ввиду неспецифичности симптомов и трудностей в диагностике точная заболеваемость и распространенность ЛАГ, ассоциированной с СКВ (ЛАГ-СКВ), неизвестна.

Цель. Систематический обзор исследований, посвященных оценке заболеваемости и распространенности ЛАГ-СКВ.

Материал и методы. Был произведен систематический поиск исследований, посвященных заболеваемости и распространенности ЛАГ-СКВ, опубликованных с 1 января 2000 г. до 31 декабря 2023 г. Поиск осуществлялся в базе данных PubMed/MEDLINE для англоязычных публикаций и в базе данных РИНЦ для исследований на русском языке по заранее определенным критериям включения и исключения.

Результаты. Было выявлено 53 потенциальных публикации, все источники – на английском языке. После скрининга названий статей и абстрактов для дальнейшей оценки осталось 11 публикаций. После подробного анализа 6 статей были исключены, так как не соответствовали критериям включения и исключения. Таким образом, 5 исследований были включены в систематический обзор. В трех исследованиях оценивалась только распространенность, в одном – только заболеваемость и в одном – распространенность и заболеваемость. Распространенность ЛАГ-СКВ варьировала от 0 до 4,2%, трехлетняя и пятилетняя кумулятивная заболеваемость составила 0,53–1,2% и 0,77–1,8% соответственно.

Заключение. В результате проведенного систематического обзора показана низкая распространенность и заболеваемость ЛАГ-СКВ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, системная красная волчанка, заболеваемость, распространенность, систематический обзор.

Для цитирования: Закиев В.Д., Мартынюк Т.В., Котовская Ю.В. Заболеваемость и распространенность легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной красной волчанкой. Систематический обзор. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (2): 48–52. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00387

Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus. A systematic review

Vadim D. Zakiev^{✉1}, Tamila V. Martynyuk^{1,2}, Yulia V. Kotovskaya¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

[✉] zakiev739@gmail.com

Abstract

Relevance. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare complication of systemic lupus erythematosus (SLE). Due to the nonspecificity of symptoms and difficulties in diagnosis, the exact incidence and prevalence of PAH associated with SLE is unknown.

Aim. A systematic review of studies assessing the incidence and prevalence of PAH associated with SLE.

Material and methods. A systematic search was performed for studies investigating the incidence and prevalence of PAH associated with SLE published from January 1, 2000 to December 31, 2023. The search was carried out in the PubMed/MEDLINE database for English-language publications and in the RSCI database for studies in Russian according to pre-defined inclusion and exclusion criteria.

Results. 53 potential publications were identified, all sources in English. 11 publications remained for further assessment after screening article titles and abstracts. After detailed analysis, 6 articles were excluded because they did not meet the inclusion and exclusion criteria. Totally, 5 studies were included in the systematic review. Three studies assessed prevalence only, one study assessed incidence only, and one study assessed both prevalence and incidence. The prevalence of PAH associated with SLE ranged from 0 to 4.2%, with 3-year and 5-year cumulative incidence rates of 0.53–1.2% and 0.77–1.8%, respectively.

Conclusion. A systematic review showed a low prevalence and incidence of PAH associated with SLE.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, systemic lupus erythematosus, incidence, prevalence, systematic review.

For citation: Zakiev V.D., Martynyuk T.V., Kotovskaya Yu.V. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus. A systematic review. *Clinical analysis in general medicine.* 2024; 5 (2): 48–52 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00387

Актуальность

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – редкое осложнение системной красной волчанки (СКВ) [1]. Согласно клинической классификации ЛАГ, ассоциированной с СКВ (ЛАГ-СКВ), отнесена к 1-й группе легочной гипертензии (ЛГ), а именно к ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани [2, 3].

Гемодинамическая верификация ЛАГ с помощью катетеризации правых отделов сердца (КПОС) служит «золотым стандартом» диагностики ЛАГ [4–6]. ЛАГ – это прекапиллярная форма ЛГ, диагностическими критериями которой являются повышение среднего давления в легочной артерии >20 мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления >2 ЕД Вуда при давлении заклинивания в легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст. по данным КПОС [2]. Несмотря на то, что КПОС служит «золотым стандартом» диагностики ЛАГ, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) остается одним из важнейших диагностических методов ввиду его неинвазивного характера и доступности [7], при этом многие эхокардиографические параметры тесно связаны с легочной гемодинамикой [8]. Например, скорость потока трикуспидальной регургитации $>2,8$ м/с по данным трансторакальной ЭхоКГ является одним из признаков ЛГ и соответствует среднему давлению в легочной артерии ≥ 35 мм рт. ст. Зачастую у пациента впервые начинают подозревать наличие ЛГ, основываясь именно на данных трансторакальной ЭхоКГ [3]. Кроме этого, для диагностики ЛАГ используются и другие методы: анализы крови, электрокардиография, рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких и др.

Чаще всего ЛАГ проявляется неспецифическими симптомами, такими как прогрессирующая одышка при нагрузке, повышенная утомляемость, слабость и, в конечном итоге, одышка в состоянии покоя [9]. Постепенно развиваются признаки и симптомы правожелудочковой недостаточности, а именно повышение яремного давления, гепатомегалия, асцит и отеки нижних конечностей, формируя полный клинический синдром [10]. При этом неспецифичность симптомов затрудняет выявление ЛАГ, в том числе и у пациентов с СКВ [11–13].

Точные механизмы развития ЛАГ у пациентов с СКВ остаются неизвестными. Ключевую роль в развитии ЛАГ у таких пациентов играют генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды и нарушение регуляции иммунной системы. К основным механизмам развития ЛАГ-СКВ относят функциональную (гипоксическую) легочную вазоконстрикцию с последующим ремоделированием легочной сосудистой сети. Гистопатологические особенности ЛАГ-СКВ характеризуются пролиферацией эндотелиальных и гладкомышечных клеток, а также фибриноидным некрозом вследствие васкулита и отложения иммуноглобулинов и компонентов комплемента в интимальном и медиальном слоях легочных сосудов и скорее напоминают изменения при идиопатической ЛАГ, чем изменения при ЛАГ, ассоциированной с системной склеродер-

мией, – наиболее часто встречаемой формой ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями [14].

В настоящее время Европейское общество кардиологов рекомендует выполнение трансторакальной ЭхоКГ в состоянии покоя в сочетании с другими диагностическими тестами, включая определение биомаркеров, электрокардиографию, оценку дыхательной функции и тесты с физической нагрузкой (например, кардиопульмональный нагрузочный тест) в качестве ежегодных скрининговых тестов на ЛАГ у пациентов со склеродермией [2]. При распространении этих рекомендаций на пациентов с другими заболеваниями соединительной ткани, включая СКВ, ЭхоКГ остается надежным диагностическим инструментом первой линии при ЛГ. Ее следует выполнять при наличии симптомов, указывающих на ЛГ, или при наличии факторов риска ЛГ. При этом важна осведомленность врачей о ЛГ среди больных СКВ, так как она позволяет задуматься о диагностике ЛГ и способствует ее быстрому и правильному лечению [14].

Ввиду неспецифичности симптомов и трудностей в диагностике точная заболеваемость и распространенность ЛАГ-СКВ неизвестна. В статье представлен систематический обзор исследований, посвященных оценке заболеваемости и распространенности ЛАГ-СКВ.

Материалы и методы

Был произведен систематический поиск исследований, посвященных заболеваемости и распространенности ЛАГ-СКВ, опубликованных с 1 января 2000 г. до 31 декабря 2023 г. Поиск осуществлялся в базе данных PubMed/MEDLINE для англоязычных публикаций и в базе данных РИНЦ для исследований на русском языке. Были использованы следующие поисковые запросы: «легочная артериальная гипертензия», «легочная гипертензия» и «системная красная волчанка», «красная волчанка» в сочетании с «заболеваемость», «распространенность». Запросы были адаптированы для поиска соответствующих исследований в каждой из приведенных выше баз данных. Дополнительно был применен фильтр: «возраст больше 18 лет». Результаты поиска были просмотрены и оценены исследователями независимо друг от друга.

Исследования включались в обзор, если соответствовали заранее определенным критериям включения:

- 1) исследования, изучавшие распространенность и заболеваемость ЛАГ-СКВ;
- 2) включение пациентов старше 18 лет;
- 3) исследования на русском или английском языках. Исследования исключались, если:
 - 1) изучали ЛГ другой этиологии (в том числе исследования без верификации ЛАГ, оценивающие только ЛГ или вероятную ЛАГ);
 - 2) изучали взаимосвязь между различными биомаркерами и распространенностью ЛАГ-СКВ;
 - 3) оценивали распространенность и заболеваемость ЛАГ-СКВ у пациентов младше 18 лет;
 - 4) были опубликованы только в виде тезисов конференций.

Извлеченные данные каждого исследования заносились в специальную форму, которая включала в себя название исследования, авторов, год публикации, страну, период исследования, дизайн исследования, число пациентов, способы верификации ЛАГ, основные результаты.

Результаты

Идентификация исследований

Исходно было выявлено 53 потенциальных публикации, все источники – на английском языке. После скри-

Блок-схема поиска литературы
A block diagram of the literature search



нинга названий статей и абстрактов для дальнейшей оценки осталось 11 публикаций. После подробного анализа публикаций 6 статей были исключены, так как не соответствовали критериям включения и исключения. В конечном счете 5 исследований были включены в систематический обзор (см. рисунок).

Характеристика исследований

В систематический обзор были включены исследования, проведенные в различных странах: Великобритания, Испания, Тайвань, Япония (см. таблицу). Три исследования были кросс-секционными, два исследования представляли собой ретроспективный анализ административных баз данных. В трех исследованиях оценивалась только распространенность, в одном – только заболеваемость и в одном – распространенность и заболеваемость.

Заболеваемость и распространенность ЛАГ-СКВ

Распространенность ЛАГ-СКВ варьировала от 0 до 4,2%, при этом существенных различий между исследованиями различного дизайна в результатах не выявлено. Следует отметить, что в статье G. Pérez-Reñate и соавт. представлена объединенная распространенность ЛАГ-СКВ и хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) [17], также являющейся прекапиллярной формой ЛГ [2]. Трехлетняя и пятилетняя кумулятивная заболеваемость составила 0,53–1,2% и 0,77–1,8% соответственно. Характеристика исследований, включенных в анализ, представлена в таблице.

Характеристика и результаты исследований, включенных в систематический обзор					
Characteristics and results of the studies included in the systematic review					
Статья, год публикации	Страна	Период исследования	Дизайн исследования	Метод верификации ЛАГ	Результаты
A. Prabu и соавт., 2009 [15]	Великобритания	Январь 2004 – декабрь 2005 г.	Кросс-секционное исследование, 288 пациентов с СКВ	КПОС	Распространенность ЛАГ-СКВ – 4,2%
G. Ruiz-Irastorza и соавт., 2013 [16]	Испания	Октябрь 2004 – декабрь 2009 г.	Кросс-секционное исследование, 245 пациентов с СКВ	КПОС	Случаев ЛАГ-СКВ не выявлено
G. Pérez-Reñate и соавт., 2016 [17]	Испания	Ноябрь 2010 – февраль 2012 г.	Кросс-секционное исследование, 152 пациента с СКВ	КПОС	Распространенность ЛАГ-СКВ + ХТЭЛГ – 2,6% (3 пациента с ЛАГ, 1 пациент с ХТЭЛГ)
H. Chen и соавт., 2019 [18]	Тайвань	Январь 2000 – декабрь 2013 г.	Ретроспективное наблюдательное исследование общенациональной административной базы данных, 15 783 пациента с вновь диагностированной СКВ	Код Международной классификации болезней 9-го пересмотра (клиническая модификация) – 416.0. Верификация диагноза согласно этому коду осуществлялась на основании клинической картины, данных ЭхоКГ и/или КПОС	Трехлетняя кумулятивная заболеваемость – 1,2%, пятилетняя кумулятивная заболеваемость – 1,8%
T. Atsumi и соавт., 2023 [19]	Япония	Апрель 2008 – сентябрь 2020 г.	Ретроспективное наблюдательное исследование общенациональной административной базы данных, 29 077 пациентов с СКВ	Национальный код заболевания для ЛАГ (8844804). Также требовалась история хотя бы одной записи о КПОС или ЭхоКГ до диагностики ЛАГ	Распространенность ЛАГ-СКВ в течение периода наблюдения – 0,392%. Трехлетняя кумулятивная заболеваемость – 0,53%, пятилетняя кумулятивная заболеваемость – 0,77%

Обсуждение

В настоящее время имеется небольшое количество публикаций, оценивающих распространенность и заболеваемость ЛАГ-СКВ. В целом распространенность и заболеваемость этого осложнения СКВ небольшая, при этом существенно ниже, чем распространенность других ассоциированных форм ЛАГ, например ассоциированной с системной склеродермией [20].

Отсутствие надлежащей гемодинамической верификации диагноза ЛАГ является одной из основных проблем исследований, оценивающих распространенность ЛАГ-СКВ. Например, в исследовании J. Kim и соавт. оценивалась только ЛГ без указания ее гемодинамического вида [21]. При таком подходе в анализ могли включаться пациенты с ЛГ другой этиологии, например, ассоциированной с заболеваниями легких, левых отделов сердца и др. Это имеет принципиальное значение, так как существенно влияет на тактику лечения: назначение ЛАГ-специфической терапии возможно только пациентам с верифицированной ЛАГ [2], в связи с чем такие работы не включались в систематический обзор. В других исследованиях [22–24] для оценки ЛАГ использовалась только трансторакальная ЭхоКГ, при этом не включались пациенты с другими возможными причинами ЛГ (например, портальная гипертензия, заболевания левых отделов сердца и легких). На наш взгляд, такой подход также приводит к переоценке распространенности ЛАГ среди пациентов с СКВ, поэтому подобные публикации также были исключены из систематического обзора. Однако несмотря на возможную переоценку ЛГ, ЭхоКГ остается скрининговым методом для выявления вероятной ЛАГ у пациентов с симптомами и признаками ЛГ и их направления в экспертный центр ЛГ [2].

Ретроспективные исследования административных баз данных также имеют ряд ограничений, в первую очередь связанных с отсутствием единой методологии и

трудностями в детекции ЛАГ, что также затрудняет сравнение таких исследований между собой [25]. Несмотря на это, подход для выявления ЛАГ, используемый в исследовании Н. Chen и соавт. [18], был ранее валидирован со специфичностью 96,7% [26], что позволяет говорить о точности данных, полученных в этом исследовании.

В одной статье были представлены данные о развитии ХТЭЛГ у пациентов с СКВ [17], ввиду того факта, что антифосфолипидный синдром, который является одной из причин тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии, ассоциирован с СКВ [27], клиницистам также следует уделять внимание и ХТЭЛГ.

Заключение

В результате проведенного систематического обзора показана низкая распространенность и заболеваемость ЛАГ-СКВ. Однако врачи должны помнить о таком осложнении СКВ и направлять пациентов на ЭхоКГ при наличии признаков и симптомом ЛГ (в первую очередь прогрессирующей одышки). При выявлении эхокардиографических признаков ЛГ пациента следует направить в экспертный центр ЛАГ для дальнейшей верификации диагноза ЛАГ. Клиницистам также следует уделять внимание возможности развития ХТЭЛГ у пациентов с СКВ ввиду склонности к тромбозам у данной категории пациентов.

Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции, анализе и интерпретации данных, обосновании рукописи или проверке критически важного интеллектуального содержания, окончательном утверждении рукописи для публикации и согласны быть ответственными за все аспекты работы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование: нет.

Литература / References

- Kamath SD, Ahmed T, Upadhyay A, Agarwal V. Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) as the Initial Manifestation of Systematic Lupus Erythematosus (SLE): A Rare Presentation. *Cureus* 2023;15(5):e39359. DOI: 10.7759/cureus.39359
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43(38):3618–731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237. *Erratum in: Eur Heart J* 2023;44(15):1312.
- Maron BA. Revised Definition of Pulmonary Hypertension and Approach to Management: A Clinical Primer. *J Am Heart Assoc* 2023;12(8):e029024. DOI: 10.1161/JAHA.122.029024
- D'Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG et al. Right Heart Catheterization for the Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Controversies and Practical Issues. *Heart Fail Clin* 2018;14(3):467–77. DOI: 10.1016/j.hfc.2018.03.011
- Gonzalez-Hermosillo LM, Cueto-Robledo G, Roldan-Valadez E et al. Right Heart Catheterization (RHC): A Comprehensive Review of Provocation Tests and Hepatic Hemodynamics in Patients With Pulmonary Hypertension (PH). *Curr Probl Cardiol* 2022;47(12):101351. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101351
- Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015;24(138):642–52. DOI: 10.1183/16000617.0062-2015
- Topyła-Putowska W, Tomaszewski M, Wysokiński A, Tomaszewski A. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: Comprehensive Evaluation and Technical Considerations. *J Clin Med* 2021;10(15):3229. DOI: 10.3390/jcm10153229
- Ferrara F, Zhou X, Gargani L et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2019;21(4):22. DOI: 10.1007/s11886-019-1109-9
- Amarnani R, Yeoh SA, Denny EK, Wincup C. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med (Lausanne)* 2021;7:610257. DOI: 10.3389/fmed.2020.610257
- Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rev* 2017;13(3):206–18. DOI: 10.2174/1573397113666170704102444
- Diden EM, Lee E, Wyckmans J et al. Time to diagnosis of pulmonary hypertension and diagnostic burden: A retrospective analysis of nationwide US healthcare data. *Pulm Circ* 2023;13(1):e12188. DOI: 10.1002/pul2.12188
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010;137(2):376–87. DOI: 10.1378/chest.09-1140
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):1023–30. DOI: 10.1164/rccm.200510-1668OC

14. Parperis K, Velidakis N, Khattab E et al. Systemic Lupus Erythematosus and Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci* 2023;24(6):5085. DOI: 10.3390/ijms24065085
15. Prabu A, Patel K, Yee CS et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(12):1506–11. DOI: 10.1093/rheumatology/kep203
16. Ruiz-Irastorza G, Garmendia M, Villar I et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and diagnostic strategy. *Autoimmun Rev* 2013;12(3):410–5. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.010
17. Pérez-Peñate GM, Rúa-Figueroa I, Juliá-Serdá G et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence and Predictors. *J Rheumatol* 2016;43(2):323–9. DOI: 10.3899/jrheum.150451
18. Chen HA, Hsu TC, Yang SC et al. Incidence and survival impact of pulmonary arterial hypertension among patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):82. DOI: 10.1186/s13075-019-1868-0
19. Atsumi T, Tan JY, Chiang AP et al. Prevalence, patient characteristics and treatment patterns among SLE-PAH patients in real-world clinical practice: A retrospective analysis of Medical Data Vision Database in Japan. *Mod Rheumatol* 2023 Sep 25:road090. DOI: 10.1093/mr/road090. Epub ahead of print.
20. Rubio-Rivas M, Homs NA, Cuartero D, Corbella X. The prevalence and incidence rate of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2021; 20(1):102713. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102713
21. Kim JS, Kim D, Joo YB et al. Factors associated with development and mortality of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2018;27(11):1769–77. DOI: 10.1177/0961203318788163
22. Xu SZ, Yan Liang, Li XP et al. Features associated with pulmonary arterial hypertension in Chinese hospitalized systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol* 2018;37(6):1547–53. DOI: 10.1007/s10067-018-4056-8
23. Li M, Wang Q, Zhao J et al; CSTAR co-authors. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: II. Prevalence and risk factors of pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014;23(10):1085–91. DOI: 10.1177/0961203314527366
24. Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus* 2004;13(7):506–9. DOI: 10.1191/0961203303lu10510a
25. Mathai SC, Hennes AR, Manaker S et al. Identifying Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Using Administrative Claims Algorithms. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16(7):797–806. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201810-672CME
26. Chang WT, Weng SF, Hsu CH et al. Prognostic Factors in Patients With Pulmonary Hypertension—A Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2016;5(9):e003579. DOI: 10.1161/JAHA.116.003579
27. Чельдиева Ф.А., Решетняк Т.М., Раденска-Лоповок С.Г. и др. Антифосфолипидный синдром и системная красная волчанка: какое заболевание является причиной повреждения органов? *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):225–31.
- Cheldieva F.A., Reshetnyak T.M., Radenska-Lopovok S.G. et al. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: which disease causes organ damage? *Scientific and practical rheumatology*. 2020;58(2):225–31 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Закеев Вадим Дмитриевич – мл. науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: zakiev739@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4027-3727; SPIN-код: 3631-6708

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии фак-та дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9022-8097

Котовская Юлия Викторовна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-1628-5093

Поступила в редакцию: 19.03.2024

Поступила после рецензирования: 26.03.2024

Принята к публикации: 28.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vadim D. Zakiev – Research Assistant, Russian Gerontological Clinical and Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: zakiev739@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4027-3727; SPIN code: 3631-6708

Tamila V. Martynyuk – Dr. Sci. (Med.), Department Head, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology of Chasov National Medical Research Center for Cardiology, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-9022-8097

Yulia V. Kotovskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Gerontological Clinical and Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-1628-5093

Received: 19.03.2024

Revised: 26.03.2024

Accepted: 28.03.2024



Сердечно-сосудистая патология у больных с ВИЧ-инфекцией на фоне антиретровирусной терапии

Р.Г. Туаева¹, Б.М. Тугланова², О.К. Лосева^{✉1,3}, О.В. Жукова^{1,4}, М.В. Нагибина^{2,5}, Т.П. Бессараб²

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

² Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

⁵ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉loseva_ok@mail.ru

Аннотация

Проведено кардиологическое обследование (электрокардиография, эхокардиография и ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий) 150 пациентам – 60 ВИЧ-инфицированным с различными стадиями заболевания и 90 пациентам с коинфекцией сифилис/ВИЧ. Сердечно-сосудистая патология, обусловленная ВИЧ-инфекцией, была выявлена у 46,6% пациентов первой группы, во второй группе – у 7,7%. При сравнительном анализе действия антиретровирусной терапии (АРТ) у обследованных больных было доказано, что при отсутствии АРТ либо отсроченном или нерегулярном приеме препаратов доля пациентов, имеющих сердечно-сосудистую патологию, в несколько раз превышает таковую у лиц, принимавших АРТ своевременно и регулярно.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, сердечно-сосудистая патология при ВИЧ-инфекции, влияние антиретровирусной терапии на развитие сердечно-сосудистой патологии.

Для цитирования: Туаева Р.Г., Тугланова Б.М., Лосева О.К., Жукова О.В., Нагибина М.В., Бессараб Т.П. Сердечно-сосудистая патология у больных с ВИЧ-инфекцией на фоне антиретровирусной терапии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 53–56. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00388

Cardiovascular pathology in HIV-infection during antiretroviral therapy

Renata G. Tuaeва¹, Bella M. Tuglanova², Olga K. Loseva^{✉1,3}, Olga V. Zhukova^{1,4}, Margarita V. Nagibina^{2,5}, Timur P. Bessarab²

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

² Moscow Medical Center for the Prevention and Control of AIDS, Moscow, Russia;

³ Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

⁴ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁵ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉loseva_ok@mail.ru

Abstract

A cardiac examination (ECG, Echo-CG and BCA ultrasound) was carried out on 150 patients – 60 HIV-infected with various stages of the disease and 90 patients with syphilis/HIV co-infection. Cardiovascular pathology caused by HIV infection was detected in 46.6% of patients in the first group, and in 7.7% in the second group. In a comparative analysis of the effect of antiretroviral therapy (ART) among those examined, it was proven that in the absence of ART or delayed or irregular use of drugs, the proportion of patients with cardiovascular pathology is several times higher than that of people who took ART on a timely and regular basis.

Keywords: HIV infection, antiretroviral therapy, cardiovascular pathology in HIV infection, the effect of antiretroviral therapy on the development of cardiovascular pathology.

For citation: Tuaeва R.G., Tuglanova B.M., Loseva O.K., Zhukova O.V., Nagibina M.V., Bessarab T.P. Cardiovascular pathology in HIV-infection during antiretroviral therapy. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 53–56 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00388

Введение

Среди социально значимых инфекций ВИЧ-инфекция занимает первое место в связи с широким распространением в популяции. Одной из главных причин наметившейся тенденции снижения заболеваемости ВИЧ-инфекцией, помимо просветительской деятельности, являются назначение антиретровирусной терапии (АРТ) и приверженность ее применению – единственный достоверно эффективный способ подавить вирусную нагрузку ВИЧ в крови и тем самым способствовать стабильному уровню CD4-лимфоцитов – главного фак-

тора, обеспечивающего иммунную защиту организма человека. АРТ показана всем пациентам с диагностированной ВИЧ-инфекцией вне зависимости от возраста, пола и стадии заболевания.

Лечение назначается инфекционистом с учетом особенностей каждого пациента, индивидуально подбирается оптимальная схема терапии антиретровирусными препаратами на основании имеющихся данных, полученных в ходе беседы и выяснения анамнеза, клинических проявлений, результатов базовых лабораторных и инструментальных исследований.

Все препараты, используемые для лечения ВИЧ-инфекции, разделены на группы по своему механизму действия:

- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы;
- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы;
- ингибиторы протеазы;
- ингибиторы интегразы;
- ингибиторы слияния;
- ингибиторы хемокиновых рецепторов CCR5.

Антиретровирусные препараты имеют целый ряд противопоказаний, побочных эффектов и пр., что надо учитывать при их назначении. Для предотвращения развития нежелательных последствий АРТ проводится всестороннее обследование пациента перед стартом лечения. При наличии у пациента выявленных хронических заболеваний на этапе обследования назначается консультация других специалистов (невролога, кардиолога, офтальмолога, венеролога и т.д.). Проводится беседа с больным о необходимости раннего начала АРТ, добросовестного приема во избежание формирования резистентности к препаратам и регулярного прохождения плановых обследований в порядке диспансерного наблюдения, подписывается информированное согласие о начале АРТ.

В литературе последних лет появились сообщения о патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов с ВИЧ-инфекцией [1, 2]. В ряде источников освещается частота летальных исходов вследствие сердечно-сосудистой патологии (ССП) у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Так, в исследовании О.Н. Леоновой и соавт. из 265 больных с ВИЧ-инфекцией наиболее частой причиной смерти среди неоппортунистических заболеваний явилась сопутствующая патология ССС – 2,6% [3]. Согласно данным П.В. Лебедева и соавт., болезни системы кровообращения занимали третье место в структуре причин смерти (после вторичных заболеваний и внешних причин) – 8,3% больных [2]. В основе повышенного риска ишемических и неишемических сердечно-сосудистых заболеваний лежит гипотеза, заключающаяся в том, что ВИЧ-инфекция и ее лечение даже при успешном подавлении вируса усиливают системное воспаление, изменяют пути свертывания крови, вызывают нарушение функции сосудов и способствуют образованию бляшек с последующей их дестабилизацией [2, 3]. Одним из разделов этой проблемы, согласно сообщениям ряда авторов, является анализ возможного влияния антиретровирусных препаратов на развитие СПП у пациентов, получающих АРТ [4–9]. Обращается внимание на нарушения липидного обмена вследствие действия АРТ [10, 11], способствующее возникновению кардиоваскулярных нарушений.

Цель настоящего исследования – оценка влияния АРТ на патологию ССС у ВИЧ-инфицированных пациентов при соблюдении принципов назначения АРТ и наблюдения за ее переносимостью.

Материалы и методы

Проведено кардиологическое обследование двух групп пациентов: в 1-ю вошли 60 ВИЧ-инфицированных с 3 и 4-й стадиями инфекции, из них 47 мужчин и 13 женщин в возрасте от 27 до 67 лет (средний возраст 42,6 года); во 2-ю группу вошли 90 лиц с коинфекцией сифилис/ВИЧ – 79 мужчин и 11 женщин в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст 40,6 года). Обследование включало проведение электрокардиографии, эхокардиографии и ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий. После начала лечения проводится контроль эффективности назначенной терапии в рамках диспансерного наблюдения. Плановые обследования проводятся через 1, 2, 3 мес от начала АРТ, затем каждые 3 мес до снижения вирусной нагрузки ВИЧ до неопределяемого уровня и увеличения CD4 до числа ≥ 500 кл/мкл, а в дальнейшем каждые 6 мес (при $CD4 \geq 500$ клеток/мкл и вирусной нагрузке ниже уровня определения).

Результаты

Влияние ВИЧ-инфекции может проявляться в возникновении перикардита, инфекционного эндокардита, легочной артериальной гипертензии, миокардита, дилатационной кардиомиопатии, а также опухолевых поражений сердца. Помимо подобных изменений, связанных с ВИЧ-инфекцией, у наших пациентов выявлялись и отклонения, вызванные атеросклерозом.

Патология ССС в группе ВИЧ-инфицированных пациентов выявлена у 39 (65%) из 60 человек, из них патология, связанная с ВИЧ-инфекцией, – у 24 (40% от общего числа обследованных), патология, зависящая от атеросклероза, – у 11 (18,3%), патология, связанная как с ВИЧ-инфекцией, так и с атеросклерозом, – у 4 (6,6%).

Из 60 пациентов первой группы по данным анамнеза начали принимать АРТ в пределах первых 6 мес после установления диагноза ВИЧ-инфекции 16 (26,7%) пациентов; 24 (40%) человека начали принимать АРТ со значительной задержкой (1–9 лет) после установления диагноза; остальные 20 (33,3%) не получали АРТ.

Из 16 пациентов этой группы, принимавших АРТ своевременно и регулярно, СПП, связанная с ВИЧ-инфекцией, была выявлена у 2 (12,5%) человек; из 24 пациентов, принимавших АРТ с запозданием либо нерегулярно, СПП выявлена у 13 (54,2%); из 20, не принимавших АРТ, – у 13 (65%).

Среди 90 пациентов с коинфекцией сифилис/ВИЧ патология ССС выявлена у 34 (37,8%) человек, причем у 24 (26,7%) пациентов выявленные изменения обусловлены развивающимся атеросклерозом. У остальных 10 пациентов происхождение СПП было различным, в том числе связанным с инфекционным процессом. У 2 (2,2%) пациентов диагностирована СПП, зависящая от ВИЧ-инфекции. У 4 (4,4%) пациентов отмечалась сочетанная патология, связанная как с ВИЧ-инфекцией, так и с атеросклерозом. У 3 (3,3%) диагностирован поздний кардиоваскулярный сифилис. Еще у 1 (1,1%) мужчины диагностирована патология ССС, связанная

как с сифилисом, так и с ВИЧ-инфекцией. Таким образом, ССП, связанная с инфекционными заболеваниями (как сифилисом, так и ВИЧ-инфекцией), имела место у 10 (11,1%) человек, а зависящая от ВИЧ-инфекции – у 7 (7,7%).

Из второй группы 45 (50%) пациентов с коинфекцией сифилис/ВИЧ начали принимать АРТ в пределах первых 6 мес после установления диагноза ВИЧ-инфекции, 39 (43,3%) – с задержкой в 1–9 лет после установления диагноза и 6 (6,7%) пациентов АРТ не получали.

Из 45 пациентов, начавших прием АРТ сразу и принимавших ее регулярно, ССП, связанная с ВИЧ-инфекцией, не была выявлена ни у одного; из 39 пациентов, начавших прием с запозданием, – у 5 (12,8%), а из 6 человек, не получавших АРТ, – у 2 (33,3%).

Доля пациентов с ССП при своевременном начале АРТ в группе «ВИЧ» (12,5%) была меньше, чем при позднем начале или отсутствии АРТ (59%), так же как и доля пациентов с ССП при своевременном начале АРТ в группе «сифилис + ВИЧ» (2,2%) была меньше, чем при позднем начале или отсутствии приема АРТ (20%), разница статистически значима ($p=0,001$ и $p=0,007$ соответственно; ВК).

Приведенные данные позволяют утверждать, что своевременное начало и регулярный прием АРТ, предупреждающий развитие оппортунистических заболеваний и осложнений, препятствует и развитию ССП у

ВИЧ-инфицированных пациентов, а также при коинфекции сифилис/ВИЧ.

Определенный интерес представляют данные о доле пациентов с атеросклерозом в каждой из групп: из 60 ВИЧ-инфицированных пациентов атеросклероз выявлен у 11, что составляет 18,3% при среднем возрасте участников этой группы 42,6 года. Из 90 пациентов с коинфекцией сифилис/ВИЧ атеросклеротические изменения констатированы у 24 (26,7%) при среднем возрасте по группе 40,6 года. Полученные различия статистически не подтверждены, но могут быть полезны при работе с ВИЧ-инфицированными пациентами.

Выводы

1. Своевременный и регулярный прием АРТ оказывает тормозящее действие на развитие ССП у ВИЧ-инфицированных пациентов.

2. У больных с коинфекцией сифилис/ВИЧ можно предполагать достаточно раннее развитие атеросклеротических изменений ССС.

3. При ВИЧ-инфекции показано включение скринингового обследования ССС для коррекции ведения и своевременной выработки лечебной тактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Горячева О.Г., Козиолова Н.А., Терехина Н.А. ВИЧ-ассоциированная патология сердечно-сосудистой системы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):148-54. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-148-154
Goryacheva O.G., Koziołova N.A., Terekhina N.A. HIV-associated pathology of the cardiovascular system. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):148-54. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-148-154 (in Russian).
- Чукаева И.И., Комарова И.В., Кравченко А.В. Гендерный фактор и риск развития факторов сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохраненной функцией иммунной системы. *Кардиологический вестник*. 2013;VIII(2): 23-6.
Chukaeva I.I., Komarova I.V., Kravchenko A.V. Gender factor and risk of development of cardiovascular disease factors in HIV-infected patients with preserved immune system function. *Cardiological Bulletin*. 2013;VIII(2):23-6 (in Russian).
- Alvarez A, Orden S, Andújar I et al. Cardiovascular toxicity of abacavir: a clinical controversy in need of a pharmacological explanation. *AIDS* 2017;31(13):1781-95. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001547
- Belkin MN, Uriel N. Heart health in the age of highly active antiretroviral therapy: a review of HIV cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2018;33(3):317-24. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000513.
- Dorjee K, Baxi SM, Reingold AL et al. Risk of cardiovascular events from current, recent, and cumulative exposure to abacavir among persons living with HIV who were receiving antiretroviral therapy in the United States: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):708. DOI: 10.1186/s12879-017-2808-8
- Friis-Moeller N, Reiss P, Sabin KA et al, DAD Research Group. The class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(17):1723-35. DOI: 10.1056/NEJMoa062744
- Kelesidis T, Tran T, Brown T et al. Changes in plasma levels of oxidized lipoproteins and lipoprotein subfractions with atazanavir-, raltegravir-, darunavir-based initial antiviral therapy and associations with common carotid artery intima-media thickness. *Antivir Ther* 2017;22(2):113-26. DOI: 10.3851/IMP3093
- Mahlab-Guri K, Asher I, Rosenberg-Bezalel S. Two case reports of severe myocarditis associated with the initiation of dolutegravir treatment in HIV patients. *Medicine* (Baltimore) 2016;95(47). DOI: 10.1097/MD.00000000000005465
- Nelson MD, Szczepaniak LS, LaBounty TM et al. Cardiac Steatosis and Left Ventricular Dysfunction in HIV-Infected Patients Treated With Highly Active Antiretroviral Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(11):1175-7. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.04.024
- Rodríguez-Gallego E, Gómez J, Domingo P et al. Circulating metabolomic profile can predict dyslipidemia in HIV patients undergoing antiretroviral therapy. *Atherosclerosis* 2018;273:28-36. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.008
- Tsioudras S, Mantzoros C, Hammer S et al. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:2050-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Туаева Рената Грантиковна – врач-дерматовенеролог центрального отд. специализированной медицинской помощи, ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0002-6892-4838

Тугланова Бэлла Мухамедовна – врач-инфекционист отд-ния профилактики ВИЧ-инфекции, МГЦ СПИД. ORCID: 0000-0002-5654-7692

Лосева Ольга Казимировна – д-р мед. наук, проф., Медицинский институт непрерывного образования, ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ, врач-дерматовенеролог, ГБУЗ МНПЦДК. E-mail: loseva_ok@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5033-2746

Жукова Ольга Валентиновна – д-р мед. наук, проф., гл. врач ГБУЗ МНПЦДК, зав. каф. дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН, гл. внештатный специалист ЦФО РФ по дерматовенерологии и косметологии Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5123-6573

Нагибина Маргарита Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-5327-9824

Бессараб Тимур Петрович – канд. мед. наук, зав. отд-нием профилактики ВИЧ-инфекции, МГЦ СПИД. ORCID: 0000-0001-6565-7407

Поступила в редакцию: 06.03.2024

Поступила после рецензирования: 12.03.2024

Принята к публикации: 14.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Renata G. Tuaeva – dermatovenerologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0002-6892-4838

Bella M. Tuglanova – infectious disease doctor, Moscow Medical Center for the Prevention and Control of AIDS. ORCID: 0000-0002-5654-7692

Olga K. Loseva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Biotechnological University, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology. E-mail: loseva_ok@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5033-2746

Olga V. Zhukova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Chief Freelance Specialist of Central Federal District of the Russian Federation for dermatovenerology and cosmetology of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-5123-6573

Margarita V. Nagibina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-5327-9824

Timur P. Bessarab – Cand. Sci. (Med.), Moscow Medical Center for the Prevention and Control of AIDS. ORCID: 0000-0001-6565-7407

Received: 06.03.2024

Revised: 12.03.2024

Accepted: 14.03.2024



Клинический случай медицинской реабилитации пациента с дилатационной кардиомиопатией

А.Н. Гращенкова^{✉1}, Л.Б. Чепкасова¹, С.Н. Пузин²⁻⁴, О.Т. Богова³, Л.В. Иванова¹

¹ Центр восстановительной медицины и реабилитации «Березовая роща» ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве», Афанасово, Московская область, Россия;

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

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Лыткино, Московская область, Россия

[✉]cras._Nastay.ru@mail.ru

Аннотация

В статье представлен клинический случай физической и медицинской реабилитации пациента Д. 1963 года рождения. Основной диагноз в 2018 г. по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – дилатационная кардиомиопатия (I42.0). Лабораторно были выявлены ДНК вируса герпеса 6-го типа, ДНК цитомегаловируса положительно $6,0 \times 10^2$ копий/мл, ДНК вируса Эпштейна–Барр положительно $7,2 \times 10^3$ копий/мл. В апреле 2018 г. пациенту была успешно проведена операция – имплантация системы бивентрикулярного обхода желудочков сердца, дополненной мембранной оксигенацией. Проведена физическая реабилитация, которая имела положительный результат.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, физическая реабилитация, пациент, лабораторные данные, ДНК вируса герпеса, ДНК цитомегаловируса, ДНК вируса Эпштейна–Барр, дилатационная кардиомиопатия, трансплантация сердца, имплантируемый обход левого желудочка, временная механическая поддержка кровообращения.

Для цитирования: Гращенкова А.Н., Чепкасова Л.Б., Пузин С.Н., Богова О.Т., Иванова Л.В. Клинический случай медицинской реабилитации пациента с дилатационной кардиомиопатией. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 57–63. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00389

Clinical case of medical rehabilitation of the patient with dilated cardiomyopathy

Anastasia N. Grashchenkova^{✉1}, Liliya B. Chepkasova¹, Sergey N. Puzin²⁻⁴, Olga T. Bogova³, Lyudmila V. Ivanova¹

¹ Center for Regenerative Medicine and Rehabilitation "Berezoavaia roshcha", Afanasovo, Moscow Oblast, Russia;

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

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴ Federal Scientific and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Lytkino, Moscow Oblast, Russia

[✉]cras._Nastay.ru@mail.ru

Abstract

The paper provides a clinical case of physical and medical rehabilitation of patient D born in 1963. Principal diagnosis established in 2018 according to ICD-10: I42.0 dilated cardiomyopathy. Laboratory testing revealed DNA of herpes virus 6 (HHV6), positive test for cytomegalovirus (CMV) DNA, 6.0×10^2 copies/mL, positive test for the Epstein–Barr virus (EBV) DNA, 7.2×10^3 copies/mL. In April 2018, the patient underwent successful surgery, implantation of the biventricular bypass system supplemented by membrane oxygenation. Physical rehabilitation was performed that yielded positive results.

Keywords: medical rehabilitation, physical rehabilitation, patient, laboratory data, herpes virus DNA, cytomegalovirus DNA, Epstein–Barr virus DNA, dilated cardiomyopathy, heart transplant, implanted left ventricular bypass, temporary mechanical circulatory support.

For citation: Grashchenkova A.N., Chepkasova L.B., Puzin S.N., Bogova O.T., Ivanova L.V. Clinical case of medical rehabilitation of the patient with dilated cardiomyopathy. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 57–63 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00389

Введение

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – некоронарогенное заболевание сердца, характеризующееся интерстициальным и периваскулярным фиброзом сердечной мышцы с расширением всех полостей, кардиомегалией и прогрессирующим снижением сократительной функции сердца [1]. Нарастающая сердечная недостаточность, нарушения ритма и тромбоэмболия становятся причиной смерти 50% больных с ДКМП через 2,5 года от появления развернутых клинических симптомов болезни.

ДКМП имеет наследственную или инфекционную этиологию. С внедрением полимеразной цепной реакции в исследованиях сообщалось о присутствии энтеровирусной РНК в миокарде пациентов как с острым миокардитом, так и с ДКМП [1, 2]. Однако распространенность обнаруживаемой вирусной РНК в ткани миокарда значительно различалась в разных отчетах [1]. Связь между острым миокардитом и инфекцией, вызванной вирусом Коксаки, была обнаружена в середине 1950-х годов, когда достижения в области вирусной культуры способствовали выделению вируса Коксаки у людей с

миокардитом [1]. A. Vuin и соавт. в статье в журнале «Blood Circulation» отметили функцию протеиназы 2A, белок дистрофин [3] и эукариотический фактор инициации-4G. Расщепление дистрофина нарушает целостность сарколеммальной мембраны, а расщепление эукариотического фактора инициации-4G ингибирует зависимую трансляцию РНК хозяина [1, 3]. В статье A. Vuin и соавт. представили данные, доказывающие, что энтеровирусная инфекция может способствовать ДКМП у людей [3].

Лечение тяжелой ДКМП с выраженной сердечной недостаточностью чаще всего хирургическое. В последнее десятилетие имплантируемые системы длительного левожелудочкового обхода стали ведущим методом механической поддержки кровообращения у пациентов с терминальной застойной сердечной недостаточностью, позволяющим дожить до трансплантации сердца (bridge to transplantation) или при наличии противопоказаний к последней обеспечить дожитие с меньшими клиническими проявлениями застойной сердечной недостаточности (destination therapy).

Клинический случай

Мужчина 59 лет в 2018 г. обратился ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» с основным диагнозом ДКМП (код Международной классификации болезней 10-го пересмотра I42.0). Операция была проведена в апреле 2018 г. – имплантация системы бивентрикулярного обхода желудочков сердца, дополненного мембранной оксигенацией.

Осложнения: I48.1 Нарушения ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП). I27.2 Вторичная легочная гипертензия 2-й степени. I34.9 Недостаточность митрального клапана. I36.9 Относительная недостаточность трикуспидального клапана. I50.0 Хроническая сердечная недостаточность: нарушения кровообращения ПБ. Функциональный класс III (NYHA). Сопутствующие заболевания: I69.8 Острое нарушение мозгового кровообращения неизвестной давности. G93.4 Энцефалопатия сложного генеза. Жалобы на: одышку, затрудненное дыхание. Артериальную гипертензию отрицает, не диагностировалась. С 2003 г. появилась выраженная одышка при физической нагрузке, позже началось постепенное нарастание одышки при малейшей физической нагрузке. В стационаре поставлен диагноз ФП. С 2003 по 2018 г. неоднократно госпитализирован с хронической сердечной недостаточностью, принимал Верошпирон и дигоксин.

Резкое усиление одышки, отеки нижних конечностей, появление чувства удушья в горизонтальном положении.

В апреле 2018 г. вызвал скорую медицинскую помощь, артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст., на догоспитальном этапе принимал лекарственные средства: Изокет, нитроглицерин, гепарин, ацетилсалициловую кислоту, Зилт.

На электрокардиограмме (ЭКГ) – ФП, частота сердечных сокращений (ЧСС) 140–160 уд/мин, выявлены очаговые изменения. Сердечный тропонин 16 нг/мл. Эхокардиография (ЭхоКГ): снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) до 20–22%, диффузный гипокинез, дилатация всех полостей сердца, систолическое давление в легочной артерии 60%. По результатам ЭКГ: ФП, ЧСС 80–110 уд/мин, блокада пучков волокон левой ножки пучка Гиса, косонисходящая депрессия сегмента ST в отведениях I, aVL, V5–V6. При мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга выявлена КТ-картина с признаками острых нарушений мозгового кровообращения неизвестной давности. По результатам повторной мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга – без отрицательной динамики. Терапию продолжили лекарственными средствами (бисопролол, дигоксин, Верошпирон, фуросемид, Прадакса – без эффекта).

Сознание ясное, состояние тяжелое, что обусловлено миокардиальной недостаточностью на фоне декомпенсации основного заболевания, требующей работы системы вспомогательного кровообращения и инотропной поддержки. Признаков острой очаговой неврологической симптоматики нет. Зрачки OD=OS, d=3–4 мм, фотореакция содружественная. Выраженная отечность голеней и стоп. Кожные покровы физиологической окраски, теплые, сухие. Температура тела 36,4°C. Дыхание самостоятельное. Аускультация: дыхание жесткое, проводится во все отделы обоих легких. Газовый состав крови удовлетворительный. Дополнительно оксигенация осуществляется за счет мембранного оксигенатора системы бивентрикулярного обхода (поток газовой смеси 1,5 л/мин, FiO₂ 90%). Гемодинамика стабильная на фоне инфузии допамина 2,0 мкг/кг в минуту, а также работы системы бивентрикулярного обхода с центрифужным насосом с производительностью 3,0 л/мин, количеством оборотов 3500. АД 101/82–77 мм рт. ст., давление в легочной артерии 30/20/15 мм рт. ст., ЧСС 98 уд/мин, ритм собственный. Признаков активного кровотечения нет. Повязка на месте стояния канюль чистая, сухая. Живот увеличен в объеме, мягкий, безболезненный во всех отделах, не вздут. Перитонеальной симптоматики нет. Мочевыделение по уретральному катетеру. Темп диуреза удовлетворительный. Моча светло-желтого цвета, прозрачная, без видимых примесей. Диурез удовлетворительный. Грубых метаболических нарушений нет.

Методы исследования. Функциональные пробы, антропометрические данные, гемодинамические показатели (пульс, АД), общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ крови на кислотно-щелочное состояние, общий анализ мочи, ЭхоКГ.

Апрель 2018 г. ЭКГ: ФП, непостоянное проведение, электрическая ось сердца резко отклонена влево, полная блокада пучков волокон левой ножки пучка Гиса. Повышенная электрическая активность ЛЖ с признаками систолической перегрузки. Нарушение проведения по левой ножке пучка Гиса.

Таблица 1. Характеристика пациента
Table 1. Patient characteristics

Показатели	Единица измерения	До операции (апрель 2018 г.)	После операции (май 2018 г.)	Январь 2023 г.
Рост	см	170	170	170
Масса тела	кг	70	70	70
Индекс массы тела	кг/м ²	24,22 (соответствует нормальной массе тела)	24,22	24,22
ЧСС	уд/мин	98	85	85
Систолическое АД	мм рт. ст.	101	118	130
Диастолическое АД	мм рт. ст.	82	70	80
Лейкоциты	×10 ⁹ /л	7,0	9,6	4,49
Эритроциты	×10 ¹² /л	4,27	3,23	5,3
Гемоглобин	г/л	132	97	150
Тромбоциты	×10 ¹²	174	473	285,1

Таблица 2. Лейкоцитарная формула
Table 2. Leukocyte formula

Показатели	Единица измерения	До операции (апрель 2018 г.)	После операции (май 2018 г.)	Январь 2023 г.
Палочкоядерные	%	3	2	2
Нейтрофилы	%	76	74	47,53
Лимфоциты	%	12	13	40,09
Моноциты	%	5	10	10,19
Эозинофилы	%	4	–	1,39
Базофилы	%	0	–	0,8
Скорость оседания эритроцитов	в час	–	31	–

Таблица 3. Биохимический анализ крови
Table 3. Biochemical blood analysis

Показатели	Единица измерения	До операции (апрель 2018 г.)	После операции (май 2018 г.)	Январь 2023 г.
Креатинин	мкмоль/л	58,27	40	68,9
Мочевина	ммоль/л	4,2	4,0	6,1
Общий белок	г/л	80	62	61
Общий билирубин	ммоль/л	47,1	29,0	20,4
Аланинаминотрансфераза	ед/л	128	39	11,1
Аспартатаминотрансфераза	ед/л	60,5	28	15,4
Альбумин	г/л	34,7	–	–

Таблица 4. Кислотно-щелочное состояние
Table 4. Acid-base state

Показатели	Единица измерения	До операции (апрель 2018 г.)	После операции (май 2018 г.)	Январь 2023 г.
Калий	ммоль/л	3,5	3,5	–
Натрий	ммоль/л	132	136	–
Лактат	ммоль/л	4,0	–	–
ABE	ммоль/л	7,1	–	–
SBE	ммоль/л	6,1	–	–
Скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI)	мл/мин/м ²	109/1,73	–	–

Май 2018 г. ЭКГ: синусовый ритм. Неполная блокада левой ножки пучка Гиса. Повышение электрической активности ЛЖ. Отмечаются отрицательные зубцы Т во II, III, aVF, V2–V6 отведениях, послеоперационное перикардальное изменение.

Сравнительный анализ антропометрических данных продемонстрирован на рис. 1 до операции, через месяц после операции и через 5 лет (табл. 1). Общий анализ

крови продемонстрирован на рис. 2 в виде лейкоцитарной формулы до операции, через месяц после операции и через 5 лет (табл. 2). На рис. 3 представлен биохимический анализ крови до операции, через месяц после операции и через 5 лет (табл. 3). ЭхоКГ показано в табл. 6, рис. 4 до операции, после операции и через 5 лет.

ЭхоКГ, апрель 2018 г. – патологических образований нет, спонтанное эхоконтрастирование в левых отделах;

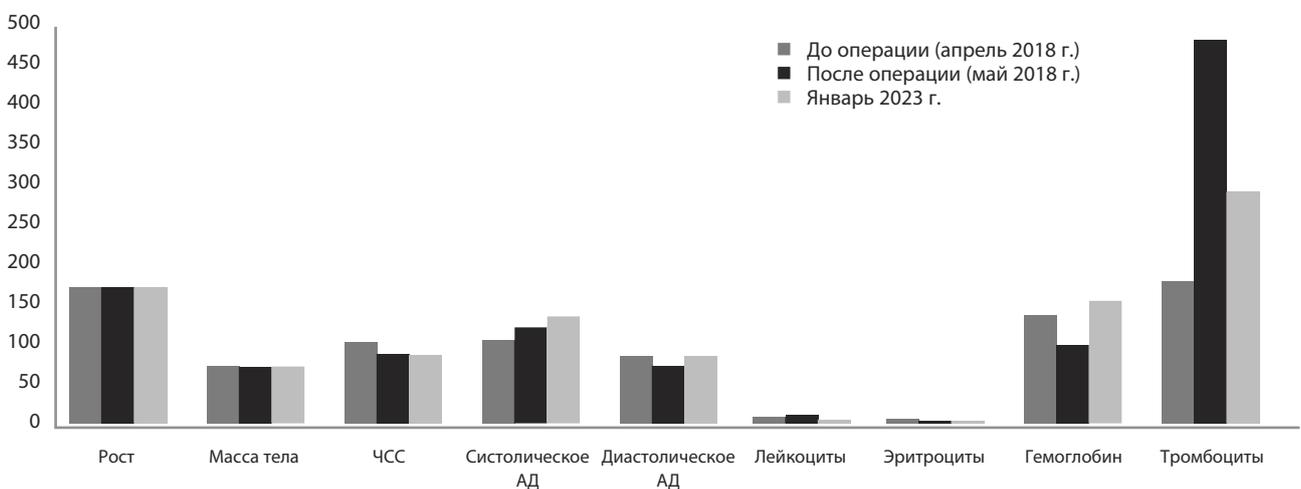
Таблица 5. Общий анализ мочи
Table 5. General urine analysis

Показатели	Единица измерения	До операции (апрель 2018 г.)	После операции (май 2018 г.)	Январь 2023 г.
Количество	мл	50	50	–
Цвет	*	Соломенно-желтый	Соломенно-желтый	–
Относительная плотность	*	1011	1004	–
Реакция	*	Слабощелочная	–	–
Глюкоза	*	Abs.	–	–
Эпителий	единицы	В поле зрения	–	–
Лейкоциты	*	1–2 в поле зрения	4–6 в поле зрения	–
Эритроциты	*	0–1 в поле зрения	0–1 в поле зрения	–

Таблица 6. Результаты ЭхоКГ
Table 6. Echocardiography results

Показатели	Единица измерения	До операции (апрель 2018 г.)	После операции (май 2018 г.)	Январь 2023 г.
ЧСС	уд/мин	84–115	83	85
ЭхоКГ				
Аорта	см	2,0	3,2	2,6
ЛП	см	4,1	–	4,1
ПЖ	см	3,0	2,4	2,8
ЛЖ		–	–	–
Конечный диастолический объем	мл	281	75	82
Конечный систолический объем	мл	239	24	24
ФВ	%	14	68	68

Рис. 1. Показатели до операции, через месяц после операции и через 5 лет.
Fig. 1. Indicators before surgery, a month later (after surgery) and 5 years later.



выраженная трабекулярность ЛЖ, множественные хорды в ЛЖ. В полости перикарда 50 мл жидкости. Локальная сократимость ЛЖ: выраженная диффузная гипокинезия, ЛЖ шаровидной формы. Клапанный аппарат: аортальный клапан – створки уплотнены; пиковый градиент 2,4 мм рт. ст., 1-я степень регургитации в ЛЖ; митральный клапан – створки уплотнены; движение створок М-обратное, пик А отсутствует, 2–3-я степень регургитации в левом предсердии (ЛП). Трискупидаальный клапан – 2–3-я степень регургитации в правом предсердии. Левая коронарная артерия – 2–3-я степень регургитации в правом желудочке (ПЖ). Давление в ле-

гочной артерии 50–55 мм рт. ст. Легочная гипертензия 1-й степени. В плевральных полостях жидкости нет.

Осложнения: I48.1 Нарушения ритма сердца: постоянная форма ФП; I27.2 Вторичная легочная гипертензия 2-й степени; I34.9 Недостаточность митрального клапана; I36.9 Относительная недостаточность трикуспидального клапана; I50.0 Хроническая сердечная недостаточность: недостаточность кровообращения IIБ, функциональный класс III (NYHA).

Коронароангиография (май 2018 г.): правый тип коронарного кровоснабжения. Ствол левой коронарной артерии: стенотического поражения не выявлено. Пе-

Рис. 2. Лейкоцитарная формула до операции, через месяц после операции и через 5 лет.

Fig. 2. White blood cell differential before surgery, a month later (after surgery) and 5 years later.

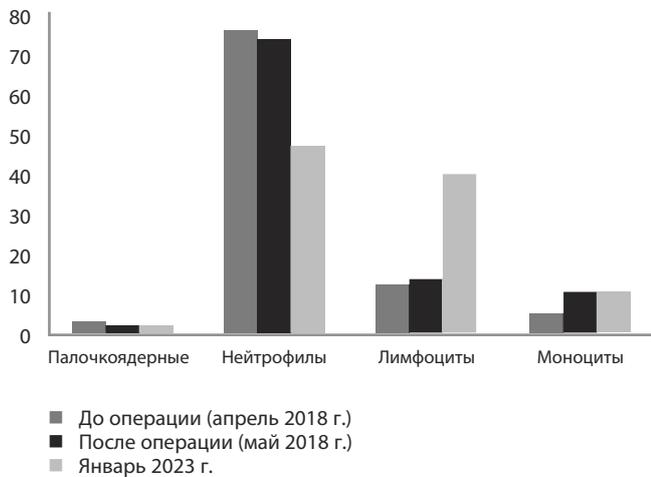


Рис. 3. Биохимический анализ крови.

Fig. 3. Blood biochemistry test.

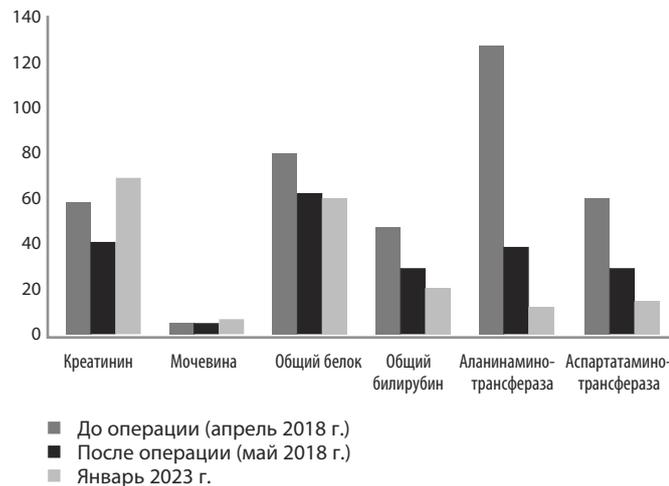
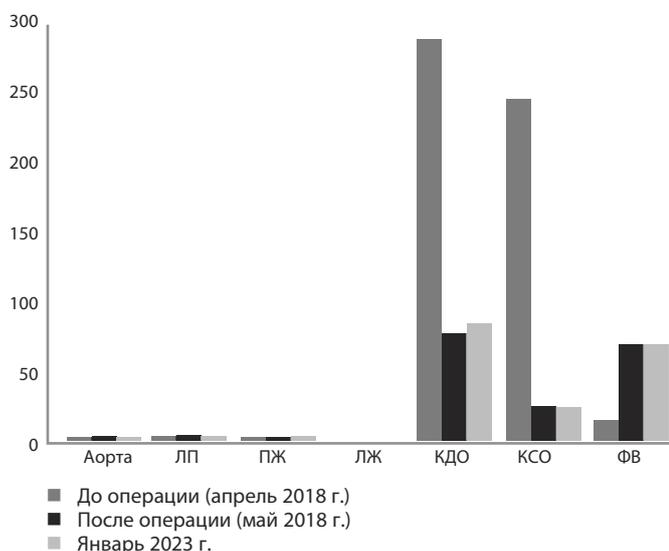


Рис. 4. ЭхоКГ на трех этапах лечения.

Fig. 4. ECHO in three phases of treatment.



Примечание. КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем.

редняя межжелудочковая ветвь: стенотического поражения не выявлено. Огибающая ветвь: стенотического поражения не выявлено. Правая коронарная артерия: стенотического поражения не выявлено.

ЭхоКГ (май 2018 г.): толщина передней стенки ПЖ 0,5 см. Толщина передней стенки межжелудочковой перегородки 1,3 см. Толщина задней стенки ЛЖ 1,2 см. ЛЖ по формуле «S-L»: ударный объем 51 мл. Патологических образований нет. В полости перикарда 150 мл жидкости. Локальная сократимость ЛЖ – дискинезия межжелудочковой перегородки. Аортальный клапан: расхождение створок достаточное. Допплер-ЭхоКГ: пиковый градиент 5,0 мм рт. ст., регургитация 0–1-й степени. Митральный клапан: движение створок М-обратное, пик А сохранен, 1-я степень регургитации. Трикуспидальный клапан – 1-я степень регургитации. Давление в легочной артерии 34 мм рт. ст. (систолическое). Легочная гипертензия 0–1-й степени. В плевральных полостях жидкости нет.

Лабораторно выявлены ДНК вируса герпеса 6-го типа, ДНК вируса простого герпеса 1 и 2-го типа – отрицательно. ДНК цитомегаловируса положительно, $6,0 \times 10^2$ копий/мл. ДНК вируса Эпштейна–Барр положительно, $7,2 \times 10^3$ копий/мл.

Состояние при выписке: удовлетворительное. Не лихорадит. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, сухие. Периферических отеков нет. Дыхание с жестким оттенком; ослаблено в нижних отделах с обеих сторон. Хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Тоны сердца приглушены. Ритм правильный; ЧСС 85 уд/мин. АД 118/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Отеков нет.

Пациент Д. проходил в марте 2023 г. профилактическую реабилитацию, на момент реабилитации ЧСС 90 уд/мин, SpO₂ 96%, АД 140/95 мм рт. ст., ежедневно ходит 4–5 км. Физиотерапевтическое лечение – аэроионотерапия аппаратом «Аэровион АИДт-01». Доза аэроионов отрицательного заряда составляет от 10^{13} до $9,99 \times 10^{13}$ элементарных зарядов, продолжительность процедуры – 15 мин в количестве 10 процедур. Галоаэрозольная терапия аппаратом «Галонерб». Галоингалятор сухой солевой аэрозольтерапии настольный (ГИ-СА-01), 2-й режим аэрозоля (0,8–1,2 мг/мин) 1 раз в день, продолжительность 10 мин – 10 процедур. Бесконтактный гидромассаж WellSystem Relax Plus – массаж грудного и пояснично-крестцового отдела ежедневно по 10 процедур.

Обсуждение

На сегодняшний день существует огромный выбор оптимальных методов медицинской реабилитации пациентам, перенесших инфаркт миокарда, и одним из них является механотерапия [4, 5].

Известно, что на всех этапах восстановления после инфаркта миокарда расширение физической активности пациентов – одна из самых важных составляющих. Безусловно, определенные ограничения позволяют уменьшить нагрузку на миокард, снизить его потребно-

сти в кислороде и создать условия для скорейшего заживления [6, 7].

В последующем, в зависимости от динамики и показателей работы сердечно-сосудистой системы, пациента с перенесенным инфарктом миокарда переводят с одной ступени активности на другую, оценивают уровень АД, ЧСС, наличие аритмии, данные ЭКГ, ЭхоКГ, а также индивидуальную переносимость нагрузок.

Пациенту Д. 1963 года рождения была подобрана физическая реабилитация, аналогичная этапам реабилитации при инфаркте миокарда. На первом этапе восстановления проводили дыхательную гимнастику. Основное упражнение: выдох с сопротивлением. Через 1 мес пациент Д. выполнял дыхательное упражнение: глубокий вдох и полный медленный выдох. На втором этапе восстановления пациент Д. выполнял нагрузочные упражнения лежа (медленное поднятие рук и ног по 10 раз). Эти упражнения должны применяться с чередованием дыхательных упражнений лежа. На третьем этапе восстановления пациенту давали нагрузку на ноги – это была ходьба на месте, выполнение по дому обязанностей (не ограничивать в движениях).

Заключение

Наличие трансплантированного сердца от 29.04.2018. Данных в пользу наличия гемодинамически значимого поражения коронарных артерий не выявлено. В отделении проводились иммуносупрессивная (такролимус, метилпреднизолон, микофенолата мофетил), инотропная (добутамин), антибактериальная (ко-тримоксазол, ципрофлоксацин), гастропротективная

(омепразол), противогрибковая (флуконазол), антиагрегантная (ацетилсалициловая кислота), антикоагулянтная (надропарин кальция), противовирусная (валганцикловир), электролитная (калия и магния аспаргинат) терапия с положительным эффектом. Швы без признаков воспаления, зажили первичным натяжением. За время лечения постепенно регрессировала миокардиальная недостаточность, в 1-е послеоперационные сутки удалена система бивентрикулярного обхода сердца, дополненная мембранной оксигенацией, постепенно снижена инотропная поддержка.

Рекомендована медикаментозная терапия: такролимус 1,5 мг 2 раза в сутки (утро, вечер), микофенолата мофетил 1000 мг 2 раза в сутки (утро, вечер), метилпреднизолон 4 мг 1 раз в день (утро) в течение 6 мес с последующей отменой, ко-тримоксазол 480 мг 1 раз в день (обед) в течение 6 мес с последующей отменой, омепразол 20 мг 1 раз в день (вечер); ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в день (вечер); розувастатин 5 мг 1 раз в день (вечер); валганцикловир 450 мг 1 раз в день (обед) в течение 6 мес после трансплантации сердца.

В 2023 г. пациент Д. 1963 года рождения чувствует себя удовлетворительно, физически активен, в течение дня ходит не менее 5 км, нагрузку переносит удовлетворительно. Велотренажер ежедневно по 30 мин, свободное плавание в течение часа. Физическую нагрузку переносит удовлетворительно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Heymans S, Lakdawala NK, Tschöpe C, Klingel K. Dilated cardiomyopathy: causes, mechanisms, and current and future treatment approaches. *Lancet* 2023;402(10406):998-1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01241-2. PMID: 37716772.
2. Gainetdinova DD, Novoselova AA. Modern possibilities for diagnosing and treating Duchenne muscular dystrophy. *Kazan Medical Journal* 2020;101(4):530-7. DOI: 10.17816/KMJ2020-530
3. Buin A, Gretto PA, Wehbe M et al. Persistence of enterovirus in heart cells of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy is associated with viral populations removed using 5'-terminal genomic RNA, with the activity of proteinases encoded by the virus. *Blood Circulation* 2019;139:2326-38. DOI: 10.1161/Circulationaha.118.035966
4. Grashchenkova AN, Puzin SN, Bogova OT et al. The rehabilitation, health path, mechanotherapy in recuperation of functional reserves of organization. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine* 2022;30(1):107-11.
5. Grashchenkova AN, Chepkasova LV, Puzin SN et al. Application of the David Back Concept mechanotherapy method in patients who have suffered a myocardial infarction. *Problems of social hygiene, healthcare and history of medicine* 2022;30(3):494-8.
6. Puzin SN, Shurgaya MA, Chandirli SA et al. Aspects of medical and social rehabilitation of patients with hypertension. *Medical and social expertise and rehabilitation* 2014;(1):10-5.
7. Puzin SN, Bogova OT, Odebaeva R et al. Rehabilitation of patients with coronary heart disease. *Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in medical and social expertise, rehabilitation and rehabilitation industry* 2014;(2):6-9.
8. Gasita AM, Pakelvartz MJ, McNally EM. Modeling of human dilated cardiomyopathy using humans. *JACC Basic Transl Sci* 2018;(3):741-3. DOI: 10.1016/J.jacbts.2018.11.005

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Граценкова Анастасия Николаевна – врач ЛФК второй категории ЦВМиР «Березовая роща» ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве». E-mail: cras._Nastay.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0040-4630

Чепкасова Лилия Борисовна – зам. нач. ЦВМиР «Березовая роща» ФКУЗ «МСЧ МВД РФ по г. Москве»

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anastasia N. Grashchenkova – doctor of exercise therapy, Center for Regenerative Medicine and Rehabilitation "Berezovaia roshcha". E-mail: cras._Nastay.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0040-4630

Liliya B. Chepkasova – deputy chief, Center for Regenerative Medicine and Rehabilitation "Berezovaia roshcha"

Пузин Сергей Никифорович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. гериатрии и медико-социальной экспертизы, ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. спортивной медицины и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зам. дир. по науке ФНКЦ РР, засл. деятель науки РФ, засл. врач РФ. ORCID: 0000-0003-1030-8319

Богова Ольга Таймуразовна – д-р мед. наук, проф. каф. гериатрии и медико-социальной экспертизы, ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5406-7225

Иванова Людмила Вячеславовна – канд. юрид. наук, полковник внутренней службы, нач. ЦВМИР «Березовая роща» ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве»

Поступила в редакцию: 29.02.2024

Поступила после рецензирования: 12.03.2024

Принята к публикации: 18.03.2024

Sergey N. Puzin – Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Federal Scientific and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation. ORCID: 0000-0003-1030-8319

Olga T. Bogova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-5406-7225

Lyudmila V. Ivanova – Cand. Sci. (Jur.), Center for Regenerative Medicine and Rehabilitation "Berezovaia roshcha"

Received: 29.02.2024

Revised: 12.03.2024

Accepted: 18.03.2024



Клинический случай

Туберкулезные маски рака легких (дифференциальный диагноз, клинические наблюдения)

Е.В. Корж✉

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия;
Республиканская клиническая туберкулезная больница Минздрава Донецкой Народной Республики, Донецк, Россия
✉Korzhi191061@mail.ru

Аннотация

В статье приведены основные моменты дифференциальной диагностики туберкулеза и различных видов рака легкого (центрального, бронхиоальвеолярного, периферического), представлены собственные клинические наблюдения случаев онкологической патологии, принятой за туберкулез. Выделены ключевые клинико-рентгенологические особенности, позволяющие предположить рак легкого, проанализированы причины диагностических ошибок, намечены пути повышения качества диагностики. Подчеркиваются необходимость проведения комплекса дополнительных обследований при малейшем сомнении в специфической природе заболевания, важность оценки результатов наблюдения в динамике. Показано, что однократное выявление бактериовыделения не является свидетельством активного туберкулеза легких в случае наличия клинико-лучевых признаков онкологической патологии.

Ключевые слова: туберкулез, рак легкого, дифференциальная диагностика, клинический случай

Для цитирования: Корж Е.В. Туберкулезные маски рака легких (дифференциальный диагноз, клинические наблюдения). *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 64–71. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00390

Clinical Case

Tuberculosis masks of lung cancer (differential diagnosis, clinical observations)

Elena V. Korzh✉

Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia;
Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Russia
✉Korzhi191061@mail.ru

Abstract

The article presents the main points of differential diagnosis of tuberculosis and various types of lung cancer (central, bronchioloalveolar, peripheral), presents own clinical cases of oncological pathology look like tuberculosis. The key clinical and radiological features that suggest lung cancer are highlighted, the diagnostic errors are analyzed, and ways to improve the quality of diagnosis are outlined. The necessity of integrated additional examinations in case of the slightest doubt about the specific nature of the disease, the importance of evaluating the results of observation in dynamics is emphasized. It has been shown that a single detection of bacterial excretion is not evidence of active pulmonary tuberculosis in the presence of clinical and radiation signs of oncological pathology.

Keywords: tuberculosis, lung cancer, differential diagnosis, clinical case.

For citation: Korzh E.V. Tuberculosis masks of lung cancer (differential diagnosis, clinical observations). *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 64–71 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00390

После неспецифических воспалительных процессов второй по частоте патологией, с которой приходится дифференцировать туберкулез легких, является рак. Схожесть клинико-лучевой картины, отсутствие эффекта от антибиотиков широкого спектра действия, выполнение неполного объема диагностического обследования затягивают выявление рака легкого и ухудшают прогноз [1]. Анализ медицинских карт стационарных больных Республиканской клинической туберкулезной больницы (РКТБ) г. Донецка, у которых после дополнительного обследования был исключен туберкулез легких и диагностирован рак, показал, что на догоспитальном этапе чаще всего к диагностическим ошибкам приводили ложноположительные результаты мик-

роскопии мокроты на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ), редкое проведение фибробронхоскопии (ФБС), спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки (ОГК), консультаций узких специалистов [2].

Клинико-лабораторная картина не имеет существенной дифференциально-диагностической ценности, особенно на ранних стадиях опухоли. Кашель, кровохарканье, боль в грудной клетке, интоксикационный синдром встречаются при обоих заболеваниях. По нашим наблюдениям, у лиц моложе 40 лет лихорадка, кровохарканье, снижение массы тела и другие симптомы умеренной интоксикации свидетельствуют в пользу туберкулеза, хотя мы иногда наблюдали больных раком

легкого в более молодом возрасте. Тяжелая дыхательная недостаточность не характерна для неосложненного туберкулеза легких даже при обширных процессах. Исключение составляет острый милиарный туберкулез, диагностика которого не представляет особой сложности ввиду характерной рентгенологической картины. Прогрессирование одышки параллельно с ростом тени и появлением очаговых (фокусных) теней вокруг указывает на онкологическую природу заболевания [3].

На рентгенограммах как при раке, так и при туберкулезе изменения могут локализоваться в верхнезадних сегментах, определяются ателектатические и воспалительные изменения. В случае туберкулеза ателектазы являются следствием специфического эндобронхита с рубцовой деформацией и гипертрофией слизистой бронха. В отличие от рака, для туберкулеза характерны инфильтраты с множественными деструкциями без уровней жидкости, очаги бронхогенного отсева вокруг и в соседнем легком, четкий овальный (округлый) внутренний контур полости распада с инфильтрированным нечетким наружным, дорожка к корню с видимым просветом дренирующего бронха, отходящая от сформированной полости. Важным моментом является отсутствие увеличенных лимфоузлов в корнях даже при обширных процессах у взрослых ВИЧ-неинфицированных лиц. После двухнедельной антибактериальной и противовоспалительной терапии размер туберкулезного инфильтрата может остаться без изменений или уменьшиться за счет исчезновения зоны перифокального воспаления, реже наблюдается незначительное увеличение размеров тени. Одновременно происходят повышение интенсивности и четкости контуров, появление деструкций, очагов бронхогенного отсева, плеврального выпота. Динамика туберкулезных изменений на рентгенограмме отличается медлительностью даже при больших объемах поражения легких, состояние пациентов при этом остается удовлетворительным [2]. Прогрессирование туберкулезного процесса на фоне контролируемой химиотерапии препаратами 1-го ряда при отсутствии результатов теста лекарственной чувствительности может быть следствием недиагностированной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), однако в таких случаях происходит, как правило, появление деструкций легких и бактериовыделения. Отсутствие этих признаков является основанием для уточнения диагноза.

Течение опухолей характеризуется упорным прогрессирующим характером, не поддается неспецифическому лечению, размер тени неуклонно увеличивается, нарастают ателектатические изменения, появляются метастазы в лимфоузлы корня, в легкие и другие органы, наличие которых на последних стадиях определяет клиническую картину заболевания. Метастазы в легкие выглядят, как правило, в виде округлых теней средней интенсивности с относительно четкими контурами, что отличает их от очагов бронхогенного отсева при туберкулезе, имеющих неправильную форму и раз-

мытые границы. Рак может распадаться, однако это происходит, как правило, при больших размерах – более 2–3 см, полость распада при раке имеет нечеткий, рваный внутренний контур. При туберкулезе распад может появиться и при меньшем размере инфильтрата, по мере отторжения казеозных масс внутренний контур туберкулезной полости становится более гладким. При больших размерах опухоли в течение небольшого промежутка времени (1–2 мес) наблюдается заметное увеличение ее размеров и количества метастазов в легкие, состояние больных быстро ухудшается, нарастают интоксикация и дыхательная недостаточность, иногда очень мучительная для больного [3, 4].

У больных раком легкого при исследовании мокроты МБТ не находят, однако при попадании в зону опухолевого распада старых заживших туберкулезных очагов возможно появление бактериовыделения, которое при явных признаках злокачественной опухоли не исключает рак легкого и не является доказательством туберкулезной этиологии процесса. Это бактериовыделение в пашей практике получило название «МБТ выхода». При распадающемся раке в мокроте можно обнаружить атипичные раковые клетки, вероятность их выявления повышается, если мокроту исследовать ежедневно и многократно [3, 5].

Проба Манту не имеет практической ценности для дифференциальной диагностики туберкулеза и рака легкого, поскольку подавляющее большинство взрослых лиц в Донецком регионе инфицированы МБТ. Более того, в ряде случаев мы наблюдали пышные гиперергические реакции на туберкулин у пациентов с гистологически подтвержденным раком легкого при отсутствии активного туберкулезного процесса. Проведение в последние годы диаскин-теста нашим пациентам с подтвержденным туберкулезом легких без бактериовыделения не всегда сопровождалось положительными реакциями и не могло служить критерием исключения специфического процесса. Исследование периферической крови неинформативно, анемия даже при распространенных онкологических процессах в легких встречалась относительно редко и на последних стадиях.

Центральный рак у половины больных вначале расценивают как пневмонию или туберкулез и только после безуспешного лечения выставляют правильный диагноз [1]. Опухоль может распространяться эндобронхиально в просвет бронха, экзобронхиально в толщу легочной паренхимы и разветвленно с перибронхиальным ростом вокруг бронхов [4]. В своей практике мы наиболее часто сталкивались со следующими симптомами, наличие которых позволяло предположить опухоль:

1. Сухой, досаждающий больному, надсадный кашель, который возникает при росте опухоли в зоне кашлевых рецепторов. Кашель непродуктивный, не поддается лечению, носит нарастающий характер. Длительный упорный кашель является показанием для бронхоскопии.

2. Охриплость голоса. Возникает вследствие метастазирования опухоли в лимфоузлы средостения с поражением гортанного возвратного нерва. Требуется дифференциальной диагностики с туберкулезом гортани и другими неспецифическими заболеваниями. Уточнить диагноз помогает ларингоскопия с биопсией.

3. Увеличение регионарных периферических лимфоузлов. Является результатом отдаленных метастазов, особое подозрение должно вызывать увеличение лимфоузлов надключичной области. Узлы подвижные, безболезненные, каменистой плотности. Для уточнения диагноза проводят биопсию с гистологическим изучением.

4. Локальные сухие свистящие хрипы. Возникают над местом обтурации бронха растущей опухолью, лучше выслушиваются при форсированном выдохе, не сопровождаются явлениями распространенного бронхоспазма. Иногда по той же причине можно визуально заметить уменьшение объема легкого.

5. Упорный прогрессирующий характер процесса, не поддающийся антибактериальному и противотуберкулезному лечению.

Рентгенологически центральный рак проявляется наличием опухолевого узла с бугристыми контурами, увеличением регионарных лимфоузлов в корне, развитием клапанной эмфиземы, гиповентиляции и ателектаза дистальнее обтурации бронха [1, 3, 4]. Присоединение вторичной флоры в зону ателектаза способно привести к абсцедированию с формированием ретроплеврального абсцесса. Под влиянием антибактериального лечения воспалительные изменения могут частично разрешиться, однако в дальнейшем заболевание прогрессирует, состояние больного вновь ухудшается. Длительное существование толстостенной полости и отсутствие эффекта от антибактериальной терапии приводят к ошибочной диагностике туберкулеза и госпитализации больных в специализированное отделение. На фоне противотуберкулезной химиотерапии наблюдаются увеличение размеров опухоли, появление метастазов вокруг, в соседнем легком, в других органах.

Ключевая роль в диагностике центрального рака легкого принадлежит бронхоскопии (визуализация, биопсия), обязательна также СКТ (характер тени, проходимость бронхов, метастазы в лимфоузлы средостения, плевральный выпот). Если диагноз своевременно не верифицирован, большую ценность имеет изучение клинико-лабораторной и лучевой картины заболевания в динамике. Для иллюстрации вышесказанного приводим следующее клиническое наблюдение.

Больной Г. 66 лет поступил в туберкулезно-легочное отделение с жалобами на повышение температуры тела до 38,0°C, кашель со слизисто-гноющей мокротой, кровахарканье, общую слабость, головокружение, плохой аппетит, потерю массы тела до 10 кг за последние 3 мес.

Туберкулезом легких болел в 1981 г., получил полный курс лечения, был излечен и снят с учета. Работал водителем более 33 лет, профосмотр проходил 5 лет назад. Больной курит, алкоголем не злоупотребляет, прием наркотиков отрицает.

Заболел остро 5 мес назад, когда находился за пределами ДНР на заработках. На фоне полного здоровья поднялась температура до 37,5–38,0°C, появились боль в грудной клетке, кашель с гнойной мокротой и неприятным запахом. Рентгенологически в верхней доле левого легкого определялись обширные воспалительно-ателектатические изменения с крупной толстостенной полостью, слева в области ключицы – интенсивные тени остаточных изменений после перенесенного туберкулеза (рис. 1, а). КУБ в мокроте не обнаружены. Больной госпитализирован в терапевтическое отделение, где в течение 2 мес получил несколько курсов антибактериальной терапии. Общее состояние полностью нормализовалось, однако в легких сохранялись остаточные инфильтративные изменения, размеры полости уменьшились незначительно. При повторном исследовании мокроты КУБ не обнаружены.

Диагностирован хронический абсцесс верхней доли левого легкого, больной выписан к труду с рекомендациями. Спустя 1,5 мес состояние вновь ухудшилось: появилась фебрильная лихорадка, усилился кашель, увеличилось количество гнойной мокроты. При микроскопии мокроты КУБ не обнаружены. Госпитализирован повторно, проведен курс антибактериальной терапии в течение 14 дней. После лечения на контрольной рентгенограмме определялось уменьшение объема верхней доли, частичное рассасывание инфильтрации с незначительным уменьшением размера полости (рис. 1, б). Больной выписан, в течение месяца продолжил лечение амбулаторно, однако состояние не улучшалось. После возвращения в Донецк был направлен на консультацию к фтизиатру и госпитализирован РКТБ с диагнозом «фиброзно-кавернозный туберкулез легких».

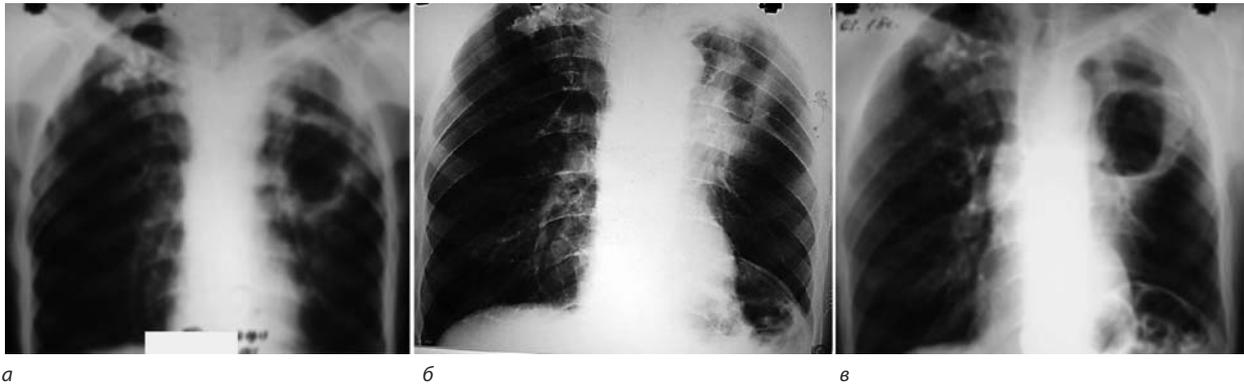
При поступлении состояние тяжелое, пониженного питания, выражена астенизация. Уровень сознания – оглушение (13–14 баллов по шкале Глазго), на вопросы отвечает медленно, с задержкой, быстро истощается. Менингеальных знаков нет. Кожа бледная, с землистым оттенком, периферические лимфоузлы не увеличены. Частота дыхания 20 в минуту. В легких дыхание жестким, слева в верхних отделах – сухие хрипы. Тоны сердца глухие, ритм правильный. Артериальное давление 100/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 103 уд/мин. Печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Отеков нет.

В отделении обследован. Рентгенологически по сравнению с началом заболевания на момент поступления в РКТБ определялись прогрессирующее уменьшение левого легкого в объеме, увеличение размеров полости с выраженным перифокальным лимфангитом, расширение тени левого корня за счет увеличенных лимфоузлов. В S1,2,6 правого легкого определялись старые посттуберкулезные изменения без динамики (рис. 1, в).

В крови выявлена гипохромная анемия (эритроциты $2,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 82,5 г/л, цветной показатель 0,88), повышение СОЭ до 62 мм/ч, состав белой крови не изменен. Содержание общего белка 56,0 г/л, осталь-

Рис. 1. Рентгенограммы ОГК больного Г.: а – в начале заболевания, б – спустя 4 мес проведения антибактериальной терапии, в – на момент поступления в РКТБ.

Fig. 1. Chest X-ray of patient G.: A – at the disease onset, B – after 4 months of antimicrobial therapy, C – at admission to RCTH.



ные показатели (глюкоза, билирубин, мочеви́на, креатинин, активность трансаминаз) находились в пределах физиологической нормы. В моче патологии не было. В крови антитела к ВИЧ не выявлены. При многократной микроскопии мазков мокроты КУБ и атипичные клетки (АК) не обнаружены, молекулярно-генетическим методом GeeneXpert MTB/Rif [6] ДНК МБТ не обнаружены. В дальнейшем роста МБТ на питательных средах не получено.

С учетом анамнеза, изучения рентгенологического архива за период наблюдения, отсутствия МБТ в мокроте на фоне наличия крупной полости туберкулез был исключен, диагностирован центральный рак легкого с развитием ретростенотического абсцесса. Состояние больного прогрессивно ухудшалось: нарастали явления интоксикации и неврологические расстройства, последние были расценены как результат метастазирования опухоли в головной мозг. Больному выполнена СКТ головы, выявлены расширение желудочков мозга, кольцевидное образование до 25 мм в диаметре с уплотненными стенками и массивным перифокальным отеком в затылочной области левой гемисферы. Больной заочно консультирован онкологом, выставлен диагноз рака легкого, осложнившегося обтурационным пневмонитом и метастазами в головной мозг. Состояние продолжало прогрессивно ухудшаться, и через 6 сут после поступления в РКТБ на фоне нарастающих явлений отека головного мозга наступила смерть. На аутопсии клинический диагноз был подтвержден.

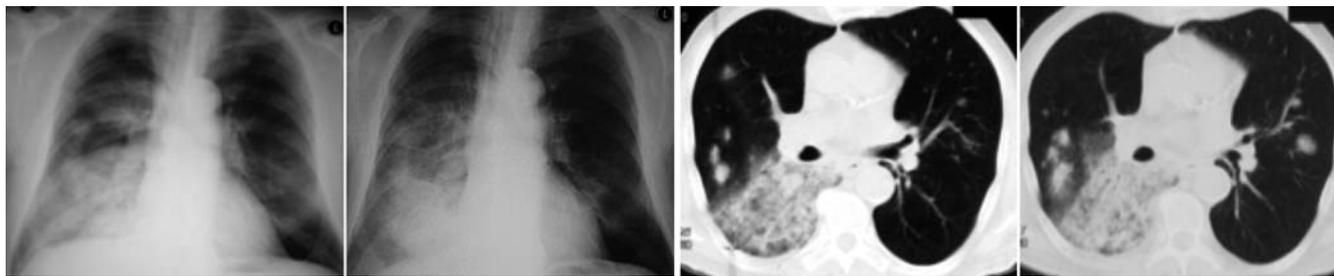
Таким образом, у данного пациента диагноз фиброзно-кавернозного туберкулеза легких был исключен сразу после первичного осмотра в специализированном отделении РКТБ. Диагнозу туберкулеза с самого начала заболевания противоречило несколько моментов. Прежде всего, при длительном течении специфического процесса, особенно с такой крупной полостью и без противотуберкулезного лечения, практически у всех больных определяется прогрессирование процесса с увеличением размеров инфильтрации, появлением деструкций, очагов бронхогенного отсева вокруг полости и в соседнем легком. По тем же причинам вы-

является и бактериовыделение. Туберкулезная каверна при отсутствии специфического лечения не способна уменьшаться, не характерным для туберкулеза является и прогрессирующее увеличение лимфоузлов в корне. Уменьшение объема пораженного легкого может быть следствием ателектаза, возникшего как в результате обтурации бронха опухолью, так и вследствие рубцовой деформации и гипертрофии слизистой бронха при туберкулезном эндобронхите. В любом случае совокупность представленных выше данных являлась прямым показанием для диагностической бронхоскопии, что не было сделано в начальных стадиях заболевания.

Наиболее трудно диагностируемым считается бронхоалоальвеолярный рак, который способен создать большие проблемы при дифференциальной диагностике с туберкулезом [1, 3]. Течение бронхоалоальвеолярного рака длительное, без склонности к лимфогенному метастазированию, продолжительность жизни больных даже без лечения составляет от 2 до 8 лет, что у многих клиницистов трудно ассоциируется с опухолевым характером патологии. Бронхоалоальвеолярный рак может быть секреторным и несекреторным. Особенностью секреторных форм является выделение большого количества слизистой пенистой мокроты (бронхорея), несекреторные формы часто протекают бессимптомно. Рентгенологически выделяют узловой, пневмониеподобный, многоузловой, диссеминированный рак. Узловая форма выглядит в виде округлой тени с нечеткими полициклическими контурами; пневмониеподобная представляет собой однородное интенсивное затемнение в пределах нескольких сегментов или доли, часто с двух сторон; многоузловая состоит из нескольких опухолевых узлов; диссеминированная представлена мелкоочаговой диссеминацией с преимущественной концентрацией в средних и нижних отделах. Общий лучевой признак всех форм – неизменные просветы бронхов и сосудов внутри зоны инфильтрации. При ФБС в 75–80% случаев обнаруживают продолговатое, овальное или полипообразное хорошо васкуляризованное образование темно-красного цвета,

Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки больного В.: а – в начале заболевания, б – на момент госпитализации в РКТБ, в – через 3 мес противотуберкулезной химиотерапии.

Fig. 2. Chest X-ray of patient V.: A – at the disease onset, B – at admission to RCTH, C – after 3 months of anti-tuberculosis chemotherapy.



а

б

в

часто на ножке. В оставшихся случаях опухоль располагается вне зоны зрения бронхоскопа, что может создавать дополнительные диагностические трудности. В мокроте МБТ не выявляют, часто находят АК, особенно при многократном исследовании.

Наиболее коварным в плане дифференциальной диагностики с туберкулезом является пневмониеподобный несекретирующий бронхоалолеолярный рак. Длительное течение, удовлетворительное состояние больных, неэффективное лечение антибиотиками, отсутствие в ряде случаев опухоли в просвете бронха приводят к ошибочной диагностике туберкулеза и проведению длительной антимикобактериальной химиотерапии. В таких случаях отрицательная клинико-рентгенологическая динамика на фоне контролируемого противотуберкулезного лечения заставляет усомниться в диагнозе и провести дополнительное обследование. Для демонстрации приводим следующее наблюдение.

Больной В., 74 года. При поступлении жаловался на слабость, ночную потливость, умеренную одышку при физической нагрузке, субфебрилитет, кашель с небольшим количеством слизистой мокроты.

Туберкулезом ранее не болел, последний раз прошел флюорографию 2 года назад, патологии в легких не было. Заболел 10 мес назад остро, после переохлаждения, когда появились фебрильная лихорадка, сухой кашель, боль в правой половине грудной клетки. Обратился к участковому терапевту, был обследован, КУБ в мокроте не обнаружены, рентгенологически в нижней доле правого легкого определялся участок обширного затемнения (рис. 2, а).

В условиях терапевтического стационара в течение 20 дней проведено лечение предполагаемой пневмонии без клинико-рентгенологического эффекта. Консультирован фтизиатром, рекомендовано продолжить антибактериальную терапию. Тогда же выполнена ФБС, диагностирован диффузный катаральный эндобронхит, доступные обзору бронхи были проходимы. Больной выписан, в течение последующих 10 мес в связи с сохранением кашля и интоксикационных жалоб периодически проходил курсы лечения антибиотиками. Состояние не улучшалось, изменения в легких оставались стабильными. Для уточнения диагноза выполнена повторная ФБС, изменений в бронхах не обнаружено.

Вновь консультирован фтизиатром, госпитализирован в РКТБ с диагнозом «инфильтративный туберкулез правого легкого».

При поступлении состояние удовлетворительное, правильного телосложения, нормального питания. Кожа и слизистые чистые, справа в надключичной области пальпируется плотный подвижный лимфатический узел размером до 4,0 см. Температура тела 37,1°C. Ниже угла правой лопатки определяется притупление перкуторного звука, там же дыхание ослаблено, над остальной поверхностью легких дыхание везикулярное. Частота дыхания 16 в минуту. Артериальное давление 140/90 мм рт. ст. Остальные данные – без особенностей.

В отделении обследован. Рентгенологически на момент госпитализации по сравнению с началом заболевания (11 мес назад) в правом легком увеличались размеры затемнения в нижней доле, появились участки уплотнения легочной ткани в верхней доле и в S5 (рис. 2, б)

Состав периферической крови был не изменен, СОЭ 25 мм/ч. Показатели биохимического состава крови (С-реактивный белок, общий белок, билирубин, мочевины, креатинин, глюкоза, активность трансаминаз) находились в пределах нормы. В моче патологии нет. В мокроте методом микроскопии КУБ не обнаружены. Антитела к ВИЧ не обнаружены.

Больному выставлен диагноз инфильтративного туберкулеза легких, начата противотуберкулезная химиотерапия препаратами 1-го ряда (изониазид, рифампицин, пиперазин, этиambutол). Для уточнения диагноза выполнена биопсия надключичного лимфоузла справа, в препарате определялись участки склерозирования, элементы воспаления, гиперплазия лимфоидной ткани. АК не обнаружены. При диагностической ФБС выявлен деформирующий эндобронхит нижнедолевого бронха справа, проходимость бронхов была сохранена. В бронхолегочном смыве КУБ и АК не обнаружены. Консультация онколога Донецкого республиканского опухолевого центра (РОЦ) – данных в пользу рака легкого нет.

Через 2 мес противотуберкулезной химиотерапии состояние больного оставалось стабильным, КУБ в мокроте не находили, роста МБТ на питательных средах не

было. Рентгенологически отмечались увеличение размеров инфильтрации в правом легком, появление очаговых теней в S6 слева. Повторно выполнена ФБС, обнаружена экстрабронхиальная деформация V3 и V10 справа. В мокроте и бронхолегочных смывах найдены АК, препараты исследованы в цитологической лаборатории РОЦ, клетки расценены как элементы воспаления. В связи с высокой вероятностью онкологического процесса в условиях РКТБ выполнена диагностическая видеоторакоскопия с пункционной биопсией ткани легкого, в препаратах АК не обнаружены.

Больному продолжена противотуберкулезная химиотерапия. Еще через месяц лечения состояние оставалось удовлетворительным, однако отмечались снижение массы тела на 1,5 кг, появление эпизодов лихорадки до 38,0–38,5°C. Выполнена СКТ ОГК, обнаружены обширные зоны уплотнения легочной ткани в правом легком с сохраненным бронхо-сосудистым компонентом, появление округлых теней до 2–3 см в диаметре в обоих легких (рис. 2, в). Больной повторно направлен на консультацию в РОЦ, опухоль легкого была исключена. Лечение туберкулеза продлено еще на 2 мес.

К концу 5-го месяца противотуберкулезной химиотерапии отмечались нарастание интоксикации, снижение массы тела на 7 кг, появление охриплости голоса и стойкой фебрильной лихорадки до 38,5–39,0°C. Данные лабораторного обследования крови и мочи оставались в пределах нормы. Больному выполнены повторная рентгенография и СКТ ОГК, отмечено дальнейшее увеличение размеров инфильтрации в правом легком и количества округлых теней с обеих сторон. Больной вновь направлен на консультацию в РОЦ, где выставлен диагноз «бронхиолоальвеолярный рак», в дальнейшем подтвержденный гистологически.

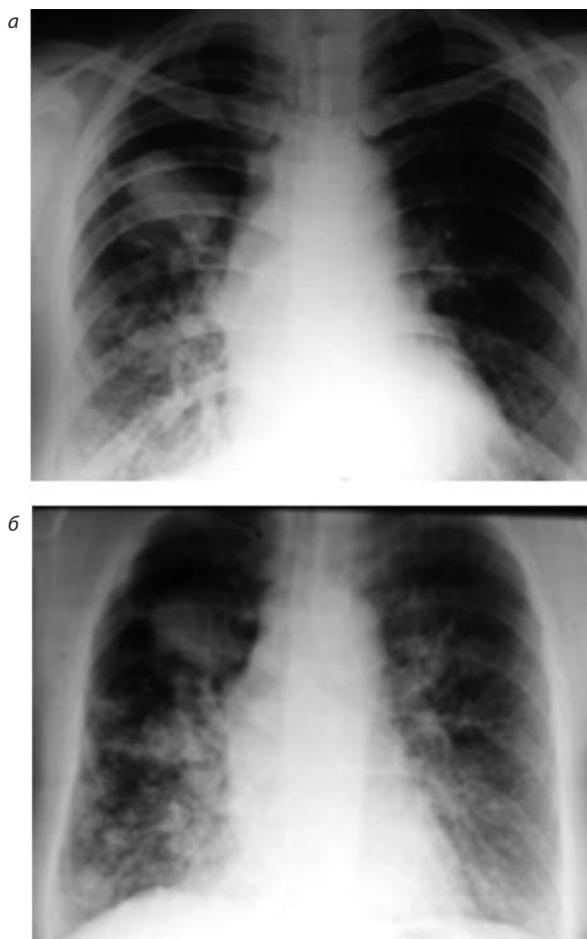
Таким образом, общая продолжительность заболевания от момента выявления изменений в легких до окончательной верификации диагноза составила 16 мес. Практически все это время состояние больного оставалось удовлетворительным, показатели лабораторного и биохимического обследования были в пределах нормы, рентгенологически определялось медленное прогрессирование процесса. Противотуберкулезное лечение продолжали 5 мес, за это время исследовали ткань левого надключичного лимфоузла, провели видеоторакоскопию с биопсией, несколько раз выполняли диагностическую ФБС, достоверных признаков опухоли найдено не было. Сразу после госпитализации в РКТБ диагноз туберкулеза представлялся высоко вероятным, настороженность вызывал увеличенный надключичный лимфоузел, однако при гистологическом исследовании АК обнаружены не были. Первые сомнения возникли спустя 2 мес противотуберкулезной химиотерапии, когда были зафиксированы прогрессирование процесса в легких, появление экстрабронхиальной деформации бронхов, клеток с признаками атипии в мокроте и смывах. Однако заключение онколога и отрицательные результаты гистологического исследова-

ния материалов биопсии, полученных во время видеоторакоскопии, не позволили верифицировать онкологическую природу заболевания. Очевидно, что пункционная биопсия легкого не является достаточно надежным методом диагностики в силу малого количества получаемого материала. В дальнейшем ухудшение состояния больного, появление охриплости голоса, неуклонное увеличение объема поражения легких, наличие сохраненного бронхо-сосудистого компонента внутри тени по данным СКТ позволили предположить бронхиолоальвеолярный рак, что было подтверждено в РОЦ, в том числе результатами гистологического изучения материалов биопсии.

Диагностические сложности могут возникнуть при дифференциальной диагностике туберкулеза с периферическим раком легкого. Периферический рак развивается из эпителия мелких бронхов или альвеолярного эпителия. Различают узловую и пневмониеподобную форму, а также рак верхушки легкого (Пенкоста) [4]. Клинические проявления периферического рака, особенно на ранних стадиях, не выражены, иногда больных беспокоит кашель с небольшим количеством слизистой или слизисто-гнойной мокроты без запаха. Данные объективного и лабораторного обследования неспецифичны, эффекта после лечения антибиотиками не наблюдается. Все это делает рак легкого похожим на туберкулез. С учетом периферической локализации тени диагностическая ценность бронхоскопии невелика. Основную роль в диагностике периферического рака играет лучевое и гистологическое исследование. Компьютерная томография не всегда позволяет уточнить этиологию периферического образования, однако увеличенные лимфатические узлы в средостении более характерны для рака, а вкрапления извести, плотные очаги или участки фиброза вокруг тени свидетельствуют в пользу туберкулеза. Периферический рак является одиночным образованием и может располагаться в любых сегментах легких, характерной локализацией ранее считался S3, однако в настоящее время это положение оспаривается. Периферический рак имеет вид узла или округлой тени, гомогенной на ранних стадиях [4]. Контуры тени могут быть различными, как четкими, так и нечеткими, характерными являются симптомы «бугристости и лучистости». Первый обусловлен неравномерным ростом и слиянием раковых узлов, лучистость образуют раковый лимфангит и прорастание опухоли по ходу бронхов и сосудов. По мере роста опухоли появляются метастазы вокруг опухолевого узла и в соседнем легком.

Исследование мокроты неинформативно, при распадающемся раке иногда находят АК. При попадании в зону распада старого зажившего туберкулезного очага в мокроте можно обнаружить КУБ, что не является свидетельством активного туберкулеза, но практически всегда служит поводом для госпитализации в противотуберкулезное отделение и назначения специфической химиотерапии [1, 5]. Переоценка однократного выявления КУБ в мокроте иногда приводит к пролонгации не-

Рис. 3. Рентгенограммы ОГК больной Б.: а – в начале заболевания, б – на момент поступления в РКТБ.
 Fig. 3. Chest X-ray images of female patient B.: A – at the disease onset, B – at admission to RCTH.



адекватного лечения даже в случаях стойкого отсутствия бактериовыделения при обследовании в противотуберкулезном диспансере. При туберкулезе стабильность изменений в легких или отрицательная рентгенологическая динамика на фоне контролируемой противотуберкулезной химиотерапии в случае отсутствия роста культуры и результатов теста лекарственной чувствительности традиционно связываются с лекарственной устойчивостью МБТ. Однако в таких случаях необходимо рассматривать и версии нетуберкулезной этиологии процесса, проводить оценку клинико-рентгенологической картины заболевания в плане соответствия или несоответствия предполагаемому диагнозу. Все вышесказанное демонстрирует следующее наблюдение.

Больная Б., 59 лет, при поступлении жаловалась на одышку при малейшем физическом усилии и в покое, кашель со слизисто-гноющей мокротой, общую слабость, отсутствие аппетита, снижение массы тела на 15 кг за последние 3 мес.

Туберкулезом ранее не болела, тубконтакт не установлен. Сестра умерла от рака легкого. В анамнезе – хронический холецистит, панкреатит, гипертоническая болезнь II стадии. Вредных привычек нет.

Заболела остро 5 мес назад, когда на фоне полного здоровья поднялась температура тела, появились кашель, слабость, потливость. При обращении в поликлинику рентгенологически в верхней доле правого легкого выявлена бугристая гомогенная тень 6,0×5,0 см с относительно четкими контурами и наличием очагов вокруг (рис. 3, а).

Изменения были расценены как внебольничная пневмония, в амбулаторных условиях проведен курс антибактериальной терапии без клинико-рентгенологического эффекта. При исследовании мокроты выявлены КУБ 3+. Госпитализирована в противотуберкулезный диспансер по месту жительства, начата специфическая химиотерапия четырьмя препаратами 1-го ряда (изониазид, рифампицин, пиперазид, этамбутол). В отделении методами микроскопии, GeneXpert МТВ/Rif и посева на питательные среды обнаружить МБТ не удалось, после 3 мес лечения рентгенологическая динамика тени в легком отсутствовала. Больная переведена в поддерживающую фазу, продолжила лечение амбулаторно двумя препаратами (изониазид и рифампицин). После выписки состояние прогрессивно ухудшалось: нарастали одышка, слабость, интоксикация, через 2 мес амбулаторного лечения на контрольной рентгенограмме определялось прогрессирование процесса с появлением лимфангита, увеличением размеров тени в верхней доле правого легкого, количества округлых очагов и фокусных теней вокруг и в соседнем легком (рис. 3, б). Участковым фтизиатром случай туберкулеза классифицирован как «неудача лечения», больная госпитализирована в РКТБ.

При поступлении состояние тяжелое, одышка при разговоре и в покое, цианоз носогубного треугольника. Сатурация кислорода 75%. Частота дыхания 24 в минуту. Над легкими жесткое дыхание, справа рассеянные сухие хрипы на вдохе и выдохе. Тоны сердца глухие, тахикардия до 104 уд/мин. Артериальное давление 145/85 мм рт. ст. Органы брюшной полости без особенностей.

В мокроте методом микроскопии КУБ не обнаружены, методом GeneXpert МТВ/Rif ДНК МБТ не обнаружена, в дальнейшем на питательных средах роста МБТ не зафиксировано. СКТ ОГК не выполнена по техническим причинам. Ультразвуковое исследование внутренних органов патологии не выявило. ФБС не проводили из-за тяжести состояния.

Быстрое развитие тяжелой дыхательной недостаточности, многоузловой контур тени и округлая форма очагов вокруг, неуклонное прогрессирование процесса на фоне адекватного противотуберкулезного лечения, стойкое отсутствие бактериовыделения позволили исключить туберкулез и выставить диагноз рака легкого. При многократном цитологическом исследовании мокроты найдены АК с признаками бронхокарциномы. Для дальнейшего лечения больная переведена в РОЦ.

В данном случае сложность верификации рака легкого была обусловлена ложноположительными результатами микроскопии мокроты, наличием очаговых те-

ней вокруг образования, расцененных как бронхогенная диссеминация, стабильностью рентгенологической картины после 3 мес специфической химиотерапии, что не характерно для опухоли больших размеров, которая за такой срок наблюдения должна была увеличиться в размерах.

Вместе с тем бугристые контуры тени, округлая форма очагов и фокусных теней вокруг, отсутствие бактериовыделения при исследовании мокроты всеми методами, а также быстрое развитие нехарактерной для туберкулеза тяжелой дыхательной недостаточности должны были настораживать в плане онкологической патологии и требовали проведения диагностической ФБС и СКТ ОГК после первого контрольного обследования по окончании интенсивной фазы.

Литература / References

- Акрамов А.Р. Алгоритмы дифференциальной диагностики рака и туберкулеза легкого. *Вестник врача*. 2011;(2):31-6. Режим доступа: https://inlibrary.uz/index.php/doctors_herald/article/view/11655 Akramov A.R. Algorithms for the differential diagnosis of cancer and pulmonary tuberculosis. *Doctor's Bulletin*. 2011;(2):31-6. Available at: https://inlibrary.uz/index.php/doctors_herald/article/view/11655 (in Russian).
- Корж Е.В., Подчос Н.А., Завгородний А.Ф. Гипердиагностика туберкулеза у больных, направляемых на госпитализацию в противотуберкулезное отделение. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(1):55-62. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-1-55-62 Korzh E.V., Podchos N.A., Zavgorodniy A.F. Overdiagnosis of tuberculosis in patients referred for hospitalization in the anti-tuberculosis department. *Tuberculosis and lung diseases*. 2023;101(1):55-62. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-1-55-62 (in Russian).
- Корж Е.В., Тарасенко В.Д., Подчос Н.А. Туберкулез: основы дифференциального диагноза, клинические наблюдения. Донецк: Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 2019. Korzh E.V., Tarasenko V.D., Podchos N.A. Tuberculosis: basics of differential diagnosis, clinical observations. Donetsk: Donetsk National Medical University named after. M. Gorky, 2019 (in Russian).
- Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Седых С.А. Особенности диагностики и лечения рака легкого. *Пульмонология*. 2008;(4):5-17. Trakhtenberg A.Kh., Kolbanov K.I., Sedykh S.A. Features of diagnosis and treatment of lung cancer. *Pulmonology*. 2008;(4):5-17 (in Russian).
- Кривонос П.С., Тамашакина Г.Н. Частота и характер бактериовыделения у больных раком легкого. Туберкулез современного периода: материалы международной научно-практической конференции «Современные медицинские технологии в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении пациентов с туберкулезом», Минск, 7–8 июня, 2012; с. 214–6. Krivonos P.S., Tamashakina G.N. Frequency and nature of bacterial excretion in patients with lung cancer. Tuberculosis of the modern period: materials of the international scientific and practical conference “Modern medical technologies in diagnosis, treatment and follow-up of patients with tuberculosis”, Minsk, June 7–8, 2012; p. 214-6 (in Russian).
- Nicol MP, Whitelaw A, Wendy S. Using Xpert MTB/RIF. *Curr Respir Med Rev* 2013;(9):187-92. DOI: 10.2174/1573398X113099990015

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Корж Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО ДонГМУ, врач-фтизиатр туберкулезно-легочного отделения для взрослых №1 РКОД. E-mail: Korzh191061@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0571-9666

Поступила в редакцию: 09.03.2024

Поступила после рецензирования: 15.03.2024

Принята к публикации: 21.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Elena V. Korzh – Dr. Sci. (Med.), Professor, Gorky Donetsk State Medical University, Republican Clinical Tuberculosis Hospital. E-mail: Korzh191061@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0571-9666

Received: 09.03.2024

Revised: 15.03.2024

Accepted: 21.03.2024



Клинический случай прогрессирующего микобактериоза легких, потенциально связанный с генетической предрасположенностью, у пациентки с легким течением бронхиальной астмы

Н.Н. Макарьянц^{1,2}, М.А. Карнаушкина², С.А. Саламайкина³, К.О. Миронов³, С.Л. Бабак⁴,
А.Д. Струтынская²✉

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

³ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉ strutyinskaya@yandex.ru

Аннотация

Микобактериоз – инфекционное заболевание, вызванное условно-патогенными нетуберкулезными микобактериями у пациентов с хронической патологией органов дыхания и снижением иммунологической реактивности. Число пациентов с данной патологией увеличивается не только в России, но и во всем мире. Внимание ученых привлек тот факт, что выделение из образцов мокроты пациента нетуберкулезных микобактерий не коррелирует с заболеваемостью нетуберкулезным микобактериозом и необходимостью его лечения. Это может быть связано с наличием полиморфизмов генов, влияющих на структуру, и функциональными особенностями факторов врожденного иммунитета. В статье представлен редкий клинический случай нетуберкулезного микобактериоза, вызванного *Mycobacterium avium*, у 50-летней женщины без тяжелых сопутствующих заболеваний и вторичного иммунодефицита. При проведении генетического исследования у пациентки были выявлены полиморфные аллели генов, возможно, являющиеся предрасполагающими факторами развития и тяжелого течения данного заболевания.

Ключевые слова: нетуберкулезный микобактериоз, заболевания легких, ослабленный иммунитет, полиморфизм генов, врожденный иммунитет.

Для цитирования: Макарьянц Н.Н., Карнаушкина М.А., Саламайкина С.А., Миронов К.О., Бабак С.Л., Струтынская А.Д. Клинический случай прогрессирующего микобактериоза легких, потенциально связанный с генетической предрасположенностью, у пациентки с легким течением бронхиальной астмы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 72–77. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00391

Clinical case of progressive pulmonary mycobacteriosis with potential genetic predisposition in a patient with mild bronchial asthma

Natalia N. Makariantz^{1,2}, Maria A. Karnaushkina², Svetlana A. Salamaikina³,
Konstantin O. Mironov³, Sergey L. Babak⁴, Anastasia D. Strutyinskaya²✉

¹ Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia;

² Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

⁴ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉ strutyinskaya@yandex.ru

Abstract

Mycobacteriosis is an infectious disease caused by opportunistic non-tuberculous microbacteria in patients with chronic respiratory pathology and decreased immunological reactivity. The number of patients with this pathology is increasing not only in Russia, but throughout the world. Scientists' attention was drawn to the fact that the isolation of non-tuberculous mycobacteria from patient's sputum samples does not correlate with the incidence of non-tuberculous mycobacteriosis and the need for its treatment. This may be due to the presence of gene polymorphisms that affect the structure and functional characteristics of innate immune factors. The article presents a rare clinical case of non-tuberculous mycobacteriosis caused by *Mycobacterium avium* in a 50-year-old woman without severe concomitant diseases and secondary immunodeficiency. The genetic study revealed polymorphic gene alleles, which may predispose this patient for the infection and severe course of this disease.

Keywords: non-tuberculous mycobacteriosis, pulmonary disease, immunodeficiency, gene polymorphisms, innate immunity.

For citation: Makariantz N.N., Karnaushkina M.A., Salamaikina S.A., Mironov K.O., Babak S.L., Strutyinskaya A.D. Clinical case of progressive pulmonary mycobacteriosis with potential genetic predisposition in a patient with mild bronchial asthma. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 72–77 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00391

Введение

Микобактериоз – инфекционное заболевание, вызванное условно-патогенными нетуберкулезными микобактериями у пациентов с хронической пато-

логией органов дыхания и снижением иммунологической реактивности [1, 2]. В настоящее время отмечается увеличение количества зарегистрированных случаев нетуберкулезного микобактериоза (НТМ) в

мире, что может быть связано с рядом причин [3–6].

Увеличилась продолжительность жизни людей, относящихся к группам риска развития НТМ, таких как пациенты, находящиеся на иммуносупрессивной терапии, люди с тяжелыми хроническими респираторными заболеваниями и пациенты с множественной коморбидной патологией. Совершенствование диагностики НТМ приводит к возрастанию осведомленности медицинского сообщества об этом заболевании, а следовательно – к своевременному назначению необходимых мер профилактики.

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) – это условно-патогенные кислотоустойчивые микобактерии с сапрофитным типом питания, не относящиеся к *Mycobacterium tuberculosis complex* [7, 8]. Выделение из образцов мокроты пациента НТМБ не коррелирует с наличием симптомов заболевания и необходимостью проведения лечения [9]. Установление свойств НТМБ и выявление генетических факторов риска у пациентов, способствующих развитию данного инфекционного заболевания, является одним из направлений развития молекулярной диагностики инфекционных заболеваний в настоящее время. Поскольку однонуклеотидные замены в последовательности ДНК человека могут влиять на структуру и функциональные особенности факторов врожденного иммунитета, которые отвечают за реакцию на инвазию НТМБ, изучение данных полиморфизмов могло бы помочь в решении этой проблемы [9–11].

Отдельную сложность представляет собой выбор правильной тактики ведения пациентов с НТМ. Диапазон методов лечения варьирует от динамического наблюдения и использования симптоматической терапии с применением мукоурегуляторов, бронходилататоров и дыхательной гимнастики до этиотропной комбинированной антибактериальной терапии и хирургических методов лечения. Решение в каждом конкретном случае должно приниматься индивидуально и основываться на принципе наименьшего вреда, поскольку осложнения от антибактериальной терапии зачастую тяжелее, чем сама болезнь.

Цель – рассмотреть редкий клинический случай развития НТМ, вызванного *Mycobacterium avium*,

у 50-летней женщины без тяжелых сопутствующих заболеваний и вторичного иммунодефицита. Согласно литературным данным женский пол и средний возраст являются факторами риска развития легочных инфекций, вызванных НТМБ [5]. В этом описании клинического случая мы подчеркиваем важность понимания связи даже незначительных предрасполагающих факторов с полиморфизмами генов, участвующих в регуляции врожденного иммунитета.

Описание клинического случая

В соответствии с принципами этики пациентка подписала информированное согласие на представление данных ее истории болезни.

Пациентка Л., 50 лет, индекс массы тела 31 кг/м², правильного телосложения, жительница сельской местности, неработающая, в течение нескольких лет страдает бронхиальной астмой легкого течения, постоянной базисной терапии не получает, при возникновении затруднения дыхания использует будесонид/формотерол 160 мкг/4,5 мкг (не чаще 1 раза в неделю). Курение отрицает. Ухудшение самочувствия отметила осенью 2020 г., когда появился кашель с отделением гнойной мокроты, повысилась температура до субфебрильных цифр. На компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), выполненной в ноябре 2020 г. по месту жительства, обнаружены признаки диссеминированного процесса в легких и участок пневмофиброза и бронхоэктазов в нижней доле правого легкого (рис. 1). Заподозрен туберкулез, в связи с чем пациентка госпитализирована в отделение дневного стационара противотуберкулезного диспансера по месту жительства, где при исследовании трахеобронхиального аспириата методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружена ДНК НТМБ, что позволило поставить диагноз НТМ легких. Идентификация возбудителя и определение лекарственной чувствительности не проводились. Назначена терапия рифампицином, изониазидом, пиразинамидом и этамбутолом, которую пациентка принимала в течение 6 мес без существенной положительной клинической динамики: сохранялся кашель со слизисто-гнойной мокротой.

Пациентка направлена под наблюдение пульмонолога по месту жительства, рекомендована антибактери-

Рис. 1. КТ ОГК, ноябрь 2020 г. Легочное окно, аксиальная проекция.
Fig. 1. Chest CT, November 2020. Lung window, axial slice.

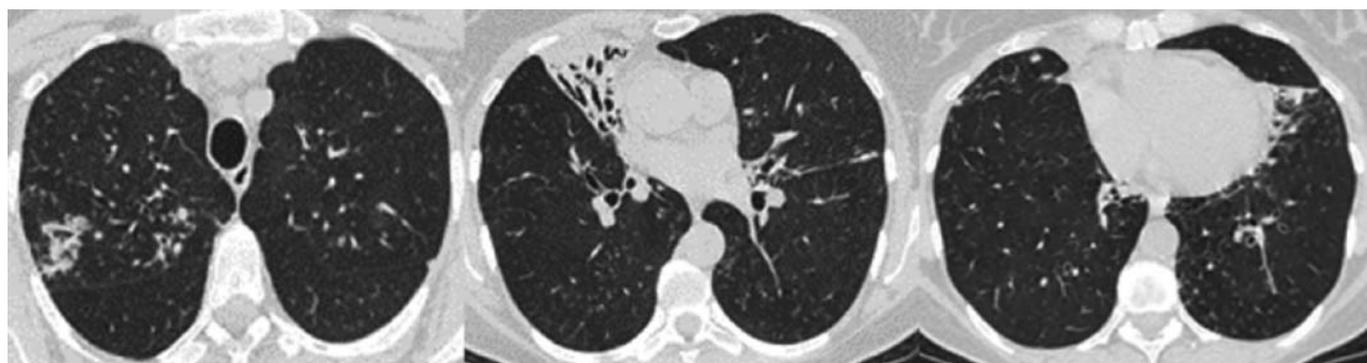


Рис. 2. КТ ОГК, август 2021 г. (спустя 8 мес). Легочное окно, аксиальная проекция.
Fig. 2. Chest CT, August 2021 (8 months later). Lung window, axial slice.

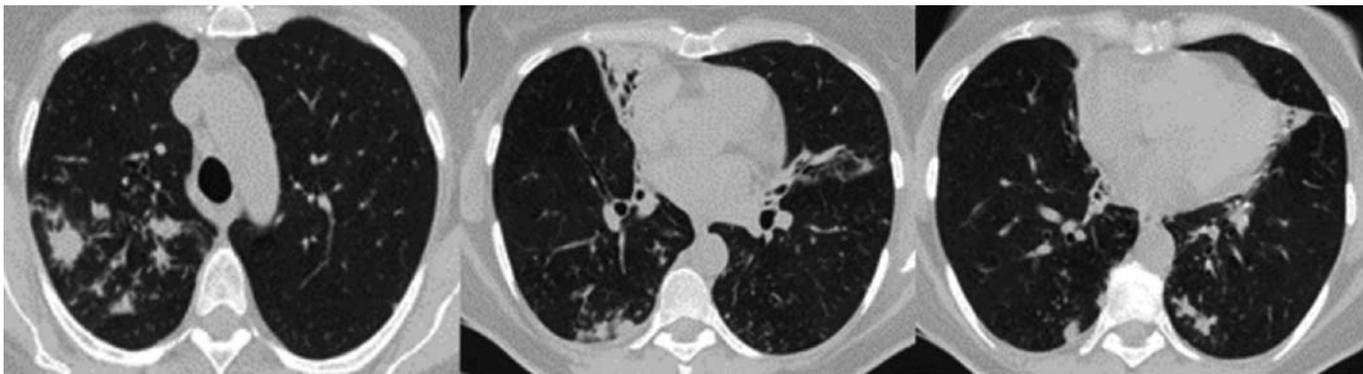


Рис. 3. КТ ОГК, август 2022 г. Легочное окно, аксиальная проекция.
Fig. 3. Chest CT, August 2022. Lung window, axial slice.



альная монотерапия левофлоксацином, который пациентка принимала по своему усмотрению каждый раз, когда усиливался кашель (короткими курсами в течение года). Также проводились ингаляции фенотерол 0,25 мг + ипратропия бромид 0,5 мг/мл в связи с возникновением жалоб на затруднение дыхания и чувство неполного вдоха. На контрольной КТ ОГК от августа 2021 г. (через 8 мес) зарегистрирована отрицательная динамика в виде нарастания очаговых изменений в легких с обеих сторон (рис. 2). Была назначена терапия левофлоксацином, пиперазидом и этамбутолом, которую пациентка принимала в течение 3 мес без положительной клинической и рентгенологической динамики и затем самостоятельно прекратила.

В августе 2022 г. пациентке выполнена повторная КТ ОГК, где повторно зарегистрирована отрицательная динамика в виде дальнейшего нарастания объема и распространенности очаговых изменений, появления новых бронхоэктазов в верхних долях легких и полости в верхней доле правого легкого (рис. 3). В связи с этим заподозрен аспергиллез, проведено обследование на грибы рода *Aspergillus* – иммуноглобулин (Ig) G крови отрицательный. Далее пациентка самостоятельно обратилась в ФГБНУ ЦНИИТ, была госпитализирована во 2-е терапевтическое отделение для обследования и лечения.

Состояние при поступлении средней степени тяжести. Пациентка предъявляла жалобы на периодический кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой, общую слабость, утомляемость, чувство неполного вдоха. При

осмотре кожа и слизистые оболочки чистые, физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. В легких на фоне везикулярного дыхания выслушивались сухие жужжащие и свистящие хрипы. Сатурация кислородом – 94% в покое. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги.

В клиническом анализе крови регистрировалась ускоренная СОЭ 98 мм/ч. При исследовании функции внешнего дыхания отмечены уменьшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) до 56,9%, нарушение бронхиальной проходимости (максимальная объемная скорость при выдохе 25% форсированной жизненной емкости легких – МОС25 46% д.в.). Проба с бронхолитиком дала положительный результат, прирост по ОФВ1 – 19%. Анализ мокроты: трехкратно обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом люминесцентной микроскопии, ДНК НТМБ методом ПЦР, двукратно проведен посев НТМБ на жидкие питательные среды, выявлен рост *M. avium*.

В результате обследования пациентке установлен клинический диагноз: микобактериоз легких, вызванный *M. avium*, полостная форма. Кислотоустойчивые микобактерии (+). Бронхиальная астма – легкое персистирующее неконтролируемое течение, обострение. Дыхательная недостаточность 1-й степени.

Исследование лекарственной чувствительности продемонстрировало устойчивость выделенных НТМБ к этамбутолу – одному из основных препаратов, реко-

мендованных для лечения. С учетом полученных данных назначена комплексная антибактериальная (кларитромицин 1,0 г, амикацин 1,0 г внутримышечно, моксифлоксацин 0,4 г, цефеперазон сульбактам 2,0 г внутримышечно), ингаляционная бронхолитическая и муколитическая терапия.

Таким образом, мы наблюдали женщину среднего возраста без признаков дефицита массы тела, без вредных привычек, тяжелого коморбидного фона и без явных признаков иммуносупрессии. Имеющаяся бронхиальная астма протекала с редкими обострениями и не требовала применения системных глюкокортикостероидных препаратов. Причины прогрессирующего течения заболевания могут быть объяснены неадекватным проведением антибактериальной терапии при выявлении заболевания. Однако осталась невыясненной причина, по которой у женщины с минимальными факторами риска произошло развитие тяжелой формы течения НТМ с формированием полости распада.

Как известно, на возникновение и развитие тяжелых форм мультифакторных заболеваний могут влиять генетические факторы, такие как однонуклеотидные замены (однонуклеотидный полиморфизм) в последовательности ДНК пациента. Замены могут приводить к изменению активности клеточных рецепторов иммунного ответа на проникновение патогена. При изучении литературных источников мы обнаружили случаи, когда однонуклеотидные замены были связаны с похожей клинической картиной [10, 12–14].

С целью оценки гуморального иммунитета определены уровни IgA, IgM, IgG. Полученные показатели – в пределах референсных значений.

Проведено исследование следующих генетических полиморфизмов в генах врожденного иммунитета: Толл-подобных рецепторов – rs5743551 (TLR1), rs5743708 (TLR2), rs3804100 (TLR2), rs3775291 (TLR3), rs4986790 (TLR4), rs5743810 (TLR6), rs3764880 (TLR8), а также полиморфизмов в других генах rs361525 (TNF- α), rs4733781 (ASAP1), rs1701730 (CHRNA3) и rs2285933 (OAS3) методом ПЦР в режиме реального времени.

Определены следующие аллели риска: rs5743551-C (TLR1), rs3804100-T (TLR2) и rs5743810-A (TLR6). В исследуемом образце ДНК наблюдалось сочетание гомозиготного генотипа rs5743551-CC с гетерозиготными rs3804100-CT и rs5743810-AG, найденными в генах Толл-подобных рецепторов TLR1, TLR2 и TLR6 соответственно.

В течение 1 мес стационарного лечения была получена положительная динамика: симптомы интоксикации исчезли, аускультативно хрипы в легких не выслушивались. Улучшились показатели гемограммы (уровень СОЭ снизился с 98 до 53 мм/ч) и спирометрии: ОФВ1 с 56,9 до 73,8% д.в., МОС 25 – с 46 до 54,3% д.в. Достигнут контроль над астмой. Пациентке рекомендовано продолжение терапии в амбулаторных условиях по месту жительства с контрольными визитами в клинику ФГБНУ ЦНИИТ.

Обсуждение

Разработка диагностических алгоритмов и подходов к лечению пациентов с НТМ легких в настоящее время является чрезвычайно актуальной темой, разрабатываемой как в рамках практического звена здравоохранения, так и в качестве фундаментальной научной проблемы. Общепризнанным является взгляд на микобактериоз как на коморбидную патологию. Обязательным условием развития заболевания является наличие иммуносупрессии. Исследования некоторых авторов продемонстрировали, что легочные инфекции, вызванные НТМБ, отмечаются у женщин в постменопаузе без нарушений иммунитета, но эти женщины часто имеют сниженный индекс массы тела, сколиоз и пролапс митрального клапана [2, 5]. Другие менее распространенные факторы риска, описанные в литературе, включают гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, дефицит витамина D, низкий индекс массы тела и ревматоидный артрит [2]. Ни один из этих факторов риска также не был выявлен у представленной пациентки. Увеличение количества регистрируемых случаев НТМ без значимых факторов риска в анамнезе может быть связано с наличием генетических факторов, которые на данный момент остаются неизученными [14].

Данный клинический пример интересен, на наш взгляд, двумя аспектами.

Рутинное клинико-функциональное и лабораторное обследование пациентки не позволило установить факторы и риски, создающие предпосылки для развития НТМ. Несмотря на проживание в сельской местности, пациентка находилась в удовлетворительных условиях с водопроводом, не вела придомового хозяйства, связанного с работой в земле, в теплицах, парниках, не имела домашнего скота и животных. В иммунограмме отклонений от нормы не выявлено.

Генетическое исследование позволило выявить сочетание однонуклеотидных последовательностей в генах рецепторов, образующих гетеродимеры TLR1:TLR2 и TLR2:TLR6. Их лиганды распознают липоманнан (иммуноагонист микобактерий), диацил и триацил липопептиды и липотейхоевые кислоты (компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий) [11]. Можно предположить, что такое сочетание позволяет снизить активность клеток, вовлеченных в формирование иммунного ответа при инфицировании НМБТ, и, как следствие, уменьшить эффективность ответа на проникающий в организм патоген.

Редкие аллели Толл-подобных рецепторов могут быть ассоциированы с пониженной реакцией при передаче сигнала, запускающие иммунный ответ на патогены.

Поэтому одновременное сочетание аллелей риска в генах, продукты которых функциональны только в составе гетеродимеров, может приводить к неэффективному иммунному ответу на патоген и, как следствие, к осложненному течению НТМ-инфекций. В настоящее время ассоциативные исследования редких аллелей генов Толл-подобных рецепторов с тяжелым течением

НТМ не проводились, не было изучено наблюдаемое нами сочетание аллелей риска в отношении этого заболевания, поэтому нельзя однозначно сказать о генетических рисках развития НТМ у наблюдаемой пациентки.

Наблюдаемый нами клинический случай демонстрирует последствия неверно выбранной терапевтической тактики на раннем этапе заболевания: тяжелое прогрессирование заболевания и развитие лекарственной устойчивости. На первом этапе лечения пациентке были назначены изониазид, рифампицин, пипразинамид и этамбутол в течение 6 мес. Как в дальнейшем показал результат микробиологического исследования, к изониазиду и этамбутолу имелась лекарственная устойчивость, а один из препаратов – пипразинамид – не используется в лечении инфекции, вызываемой *M. avium*. В ходе дальнейшего лечения пациентки при получении отрицательной рентгенологической динамики была назначена монотерапия левофлоксацином в свободном режиме на усмотрение самой пациентки. В перспективе формирования дальнейших схем лечения данный препарат можно считать «потерянным» вследствие высокой вероятности формирования резистентности. Заключительная схема, состоящая из левофлоксацина, пипразинамида и этамбутола, бесполезна ввиду отсутствия чувствительности.

Сложность в лечении данной пациентки для нас заключалась в формировании адекватной схемы терапии, которая, согласно рекомендациям, должна была включать не менее 4 препаратов [15]. В связи с тем что к этамбутолу у данного штамма НТМБ была лекарствен-

ная устойчивость, а линезолид, доксициклин и этионамид подавляли рост культуры только в концентрациях, превышающих терапевтические дозы, была выбрана 4-компонентная схема терапии, включавшая кларитромицин, амикацин, моксифлоксацин и цефоперазона сульбактам. Поскольку, по данным опубликованных исследований, НТМ считается трудно поддающимся лечению заболеванием [15], то при неправильно выбранной тактике ведения оно часто приобретает статус хронической неизлечимой инфекции, как случилось у нашей пациентки.

Определение генетической предрасположенности к риску развития НТМ является важной клинической задачей, объясняющей особенности индивидуализированного ведения пациентов с НТМ для эффективного и безопасного назначения лечения (которое предполагает одновременное назначение нескольких препаратов) [15]. Наличие генетических особенностей системы врожденного иммунитета может оказывать влияние не только на динамику заболевания, но и на тактику лечения. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость более глубокого изучения в том числе на уровне генетических факторов риска развития и характера течения НТМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.

Funding. No financial support was provided for this research.

Литература / References

1. Зимина В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н. и др. Микобактериозы: современное состояние проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(4):276-82. Zimina V.N., Degtyareva S.Ju., Beloborodova E.N. et al. Mycobacterioses: current state of the problem. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2017;19(4):276-82 (in Russian).
2. Макарова М.В., Гунтупова Л.Д. Нетуберкулезные микобактерии. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020;20(2):97-102. Makarova M.V., Guntupova L.D. Non-tuberculous mycobacteria. *BIO-preparations. Prevention, diagnosis, treatment*. 2020;20(2):97-102 (in Russian).
3. Лямин А.В., Ковалев А.М., Жестков А.В. и др. Нетуберкулезные микобактерии: современные возможности видовой идентификации. *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия*. 2017;19(1):11-4. Ljamin A.V., Kovaljov A.M., Zhestkov A.V. et al. Non-tuberculous mycobacteria: modern possibilities of species identification. *Clinical microbiology and antibacterial chemotherapy*. 2017;19(1):11-4. (in Russian).
4. Brode SK, Marchand-Austin A, Jamieson FB, Marras TK. Nontuberculous Mycobacteria, Ontario, Canada. *Emerg Infect Dis* 2017;23(11):1898-901. DOI: 10.3201/eid2311.170959
5. Park SC, Kang MJ, Han CH et al. Prevalence, incidence, and mortality of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: a nationwide population-based study. *BMC Pulm Med* 2019;19(1):140. DOI: 10.1186/s12890-019-0901-z
6. Donohue MJ, Wymer L. Increasing Prevalence Rate of Nontuberculous Mycobacteria Infections in Five States, 2008–2013. *Annals ATS* 2016;13(12):2143-50. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201605-353OC
7. Chin KL, Sarmiento ME, Alvarez-Cabrera N et al. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections: current state and future. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39(5):799-826. DOI: 10.1007/s10096-019-03771-0
8. Henkle E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. *Clin Chest Med* 2015;36:91-9. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.11.002
9. Koh WJ, Kwon OJ, Kim EJ et al. NRAMP1 Gene Polymorphism and Susceptibility to Nontuberculous Mycobacterial Lung Diseases. *Chest* 2005;128(1):94-101. DOI: 10.1378/chest.128.1.94
10. Wu MF, Shu CC, Wang JY et al. NLRP3 inflammasome is attenuated in patients with Mycobacterium avium complex lung disease and correlated with decreased interleukin-1 β response and host susceptibility. *Sci Rep* 2019;9(1):12534. DOI: 10.1038/s41598-019-47609-3
11. Yim JJ, Kim HJ, Kwon OJ, Koh WJ. Association between microsatellite polymorphisms in intron II of the human Toll-like receptor 2 gene and nontuberculous mycobacterial lung disease in a Korean population. *Human Immunology* 2008;69(9):572-6. DOI: 10.1016/j.humimm.2008.06.003
12. Cho J, Park K, Choi SM et al. Genome-wide association study of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Thorax* 2021;76(2):169-77. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214430
13. Pan SW, Feng JY, Wu LS et al. Sex-Specific Associations Between Susceptibility to Mycobacterium avium Complex Lung Disease and Programmed Cell Death 1 Gene Polymorphisms. *J Infect Dis* 2023;228(1):18-27. DOI: 10.1093/infdis/jiac396
14. Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A et al. The rise of non-tuberculosis mycobacterial lung disease. *Front Immunol* 2020;11:303. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00303
15. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis* 2020;71(4):e1-e36. DOI: 10.1093/cid/ciaa241

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Макарьянц Наталья Николаевна – д-р мед. наук, зав. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, ФГБНУ ЦНИИТ, вед. науч. сотр. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: makaryantz@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6390-8759

Карнаушкина Мария Александровна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8791-2920

Саламайкина Светлана Андреевна – мл. науч. сотр. научной группы по разработке новых методов выявления генетических полиморфизмов, ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». E-mail: salamaykina@cmd.su; ORCID: 0000-0002-2517-5048

Мионов Константин Олегович – д-р биол. наук, рук. научной группы по разработке новых методов выявления генетических полиморфизмов, ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». E-mail: mironov@pcr.ru; ORCID: 0000-0001-8207-9215

Бабак Сергей Львович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: sergbabak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6571-1220

Струтынская Анастасия Дмитриевна – канд. мед. наук, лаборант каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: strutynskaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9325-5587

Поступила в редакцию: 15.03.2024

Поступила после рецензирования: 19.03.2024

Принята к публикации: 21.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalia N. Makaryantz – Dr. Sci. (Med.), Department Head, Central Research Institute of Tuberculosis, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: makaryantz@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6390-8759

Maria A. Karnauzhkina – Dr. Sci. (Med.), Associated Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8791-2920

Svetlana A. Salamaikina – Research Assistant, Central Research Institute of Epidemiology. E-mail: salamaykina@cmd.su; ORCID: 0000-0002-2517-5048

Konstantin O. Mironov – Dr. Sci. (Biol.), Central Research Institute of Epidemiology. E-mail: mironov@pcr.ru; ORCID: 0000-0001-8207-9215

Sergey L. Babak – Dr. Sci. (Med.), Associated Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: sergbabak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6571-1220

Anastasia D. Strutynskaya – Cand. Sci. (Med.), Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: strutynskaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9325-5587

Received: 15.03.2024

Revised: 19.03.2024

Accepted: 21.03.2024



Лекция

Скелетно-мышечная патология у офисных работников: возможности лечения в амбулаторных условиях

Е.С. Акарачкова, О.В. Котова ✉

АНО «МО «Стресс под контролем», Москва, Россия
✉ol_kotova@mail.ru

Аннотация

Наиболее распространенными нарушениями у офисных работников являются скелетно-мышечные боли в шее, плече и верхних конечностях, боль в нижней части спины (БНС), причем боль в шее и БНС встречаются наиболее часто. Вместе боль в шее и БНС входят в топ-5 болезней, которые вносят существенный вклад в приобретение инвалидности, опережая другие заболевания, такие как сахарный диабет, хронические болезни легких, ишемическую болезнь сердца. В статье рассматриваются патогенетические особенности развития скелетно-мышечной патологии у офисных работников и возможности терапии с акцентом на нейротропные витамины и их комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами.

Ключевые слова: боль в шее, боль в спине, нейротропные витамины, диклофенак, комбинированная терапия.

Для цитирования: Акарачкова Е.С., Котова О.В. Скелетно-мышечная патология у офисных работников: возможности лечения в амбулаторных условиях. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 78–81. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00367

Lecture

Musculoskeletal disorders in office employees: outpatient treatment options

Elena S. Akarachkova, Olga V. Kotova ✉

International Society “Stress under Control”, Moscow, Russia
✉ol_kotova@mail.ru

Abstract

Musculoskeletal neck, shoulder, upper extremity, low back pain is a disorder that is most common in office employees. Furthermore, neck pain and low back pain are the most prevalent. Neck pain and low back pain are in Top-5 of the disorders contributing to disability, ahead of other disorders, such as diabetes mellitus, chronic lung diseases, coronary artery disease. The paper considers pathogenetic features of musculoskeletal disorders developing in office employees, along with treatment options with emphasis on the neurotropic vitamins and their combinations with NSAIDs.

Keywords: neck pain, back pain, neurotropic vitamins, diclofenac, combination therapy.

For citation: Akarachkova E.S., Kotova O.V. Musculoskeletal disorders in office employees: outpatient treatment options. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (2): 78–81 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00367

Число офисных служащих ежегодно неуклонно растет, а продолжительность рабочего дня в офисе составляет обычно 8 ч, что и заставляет врачей все больше внимания обращать на данную проблему. Болезни, которые могут возникнуть у работающих в офисах людей, самые разнообразные. Этиологически они связаны с такими факторами риска, как развитие информационных технологий, автоматизация труда, гиподинамия и стереотипность движений, большое скопление людей, стрессы, неправильное питание, ненормированный рабочий график, большое количество аллергенов. В современной литературе их объединяют под общим названием «офисный синдром».

Наиболее распространенными нарушениями у офисных работников являются скелетно-мышечные боли в шее, плече и верхних конечностях, боль в нижней части спины (БНС). В специальной работе проводили наблюдение в течение года за 1470 офисными работниками, 63% из которых жаловались на боль разной локализации.

Было показано следующее распределение болевых синдромов: головная боль и боль в шее – 42%, боль в плечах – 16%, боль в верхней части спины – 28%, боль в локтях – 5%, БНС – 34%, боль в кистях – 20%, боль в бедрах – 6%, боль в коленях – 12%, боль в стопах – 13% [1].

Примерно 1/3 трудоспособного населения регулярно испытывают боль в шее, у многих офисных работников боль в шее/плече возникает 1 раз в неделю [2]. Подобные расстройства вероятнее всего развиваются под воздействием длительных статических нагрузок на рабочих местах, что приводит к непрерывной деятельности двигательных единиц, снижается местный кровоток, накапливается Ca^{2+} [3].

Многие люди испытывают болезненность мышц шеи/плеча после длительной работы за компьютером. Болезненность может быть в разных мышцах: трапециевидной, поднимающей лопатку, разгибателях шеи, подостной [4]. Для многих боль приобретает хроническую форму. Клинические исследования подтвердили,

что наиболее распространенной патологией у работающих за компьютером является миалгия. Так, в небольшой выборке пожилых служащих с болью в шее/плече, работающих за компьютером, у 38% обнаруживали миалгию трапецевидной мышцы [4]. В другом исследовании показано, что среди 198 офисных работников с частой болью в области шеи/плеча (из общей выборки в 653 человека) более 2/3 испытывали болезненность верхней части трапецевидной мышцы [5].

Другая скелетно-мышечная патология, весьма распространенная среди офисных работников, – БНС, которая вообще является серьезной проблемой для здравоохранения, так как 2/3 взрослых страдают от БНС хотя бы один раз в жизни [6]. БНС среди офисных работников в течение года встречается у 23–38% [1, 7].

Этиология БНС до конца не изучена, но предполагается, что эта мультифакториальная патология и ее развитие зависит как от физических, так и психосоциальных факторов [8]. Исследования выявили несколько отдельных факторов, влияющих на БНС: женский пол, уровень образования, курение, бессонные ночи, длительное вождение [9]. Что касается факторов риска, связанных с работой, то длительное пребывание за компьютером является повышенным риском развития БНС. Сидячая работа (более 1/2 рабочего дня) в сочетании с неудобными позами, неправильная эргономика рабочего места увеличивают вероятность возникновения БНС. Разные психологические проблемы, такие как высокая степень напряжения, низкая удовлетворенность работой, низкая социальная поддержка и дисбаланс между прикладываемыми усилиями и вознаграждением, также способствуют увеличению риска БНС. Связаны с повышенным риском БНС и клинические факторы: наличие сколиоза, низкая тренированность мышц спины, плохая стабильность поясничного отдела позвоночника [10, 11].

Вместе боль в шее и боль в спине входят в топ-5 болезней, которые вносят существенный вклад в приобретение инвалидности среди американцев, опережая другие заболевания, такие как сахарный диабет, хронические болезни легких, ишемическую болезнь сердца [12, 13].

В большинстве случаев боль в спине обусловлена неспецифическими дегенеративными изменениями в опорно-двигательном аппарате (спондилоартроз, остеоартроз, остеохондроз). В основе болевого синдрома лежит сложный комплекс функциональных и дистрофических изменений в структурах позвоночника (дуготростчатые суставы, межпозвонковый диск, мышцы, сухожилия, связки) с вовлечением в патологический процесс болевых рецепторов, нервных корешков. Источниками болевой импульсации могут являться не только измененные межпозвонковые диски, но и связки позвоночника, надкостничная ткань суставов и периартикулярные ткани, спазмированные мышцы, окружающие пораженный позвоночный двигательный сегмент. Существуют две основные группы синдромов: рефлекторные и компрессионные. Первые обусловлены раздражением рецепторов, заложенных в тканях

позвоночника, которое создает мощный поток афферентации, приводящий к возникновению зон гипертонуса и трофических изменений в мышечной ткани. Причиной компрессионных синдромов является вертеброгенное сдавление корешков (радикулопатия). Возможно сочетание компрессионных и рефлекторных нарушений [14].

Возможности терапии

В связи с высокой распространенностью скелетно-мышечных болевых синдромов среди офисных служащих и тенденцией к хронификации процесса необходимо как можно раньше и в полном объеме способствовать снижению болевого синдрома, для чего рекомендуется препарат Нейродикловит, имеющий явные преимущества комбинированного состава. В него входят нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) диклофенак и витамины, тропные к нервной системе: пиридоксин, тиамин, цианкобаламин. Нейродикловит выпускается в капсулах с модифицированным высвобождением. В одной капсуле содержится: диклофенака натрия 50 мг, тиамина гидрохлорида 50 мг; пиридоксина гидрохлорида 50 мг, цианкобаламина 0,25 мг.

Диклофенак. Диклофенак является наиболее широко назначаемым НПВП во всем мире [15]. Препарат имеет большую доказательную базу своей эффективности, полученную в результате исследований с участием пациентов. В ряде стран диклофенак является препаратом выбора у пациентов с БНС вследствие своей эффективности, предсказуемости эффекта и приемлемой для больного стоимости [16].

Диклофенак ингибирует оба изофермента циклооксигеназы (ЦОГ), в большей степени ЦОГ-2, по сравнению с ибупрофеном и напроксеном он меньше влияет на ЦОГ-1. В то же время ингибирование ЦОГ-1 (хотя и менее выраженное, чем у неселективных НПВП) может объяснять большую эффективность диклофенака по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ-2 (мелоксикам, целекоксиб) в ситуации, когда в патогенезе заболевания участвует и ЦОГ-1. Воздействие на ЦОГ-2 у диклофенака меньше, чем у эторикоксиба и рофекоксиба, что обуславливает снижение вероятности возникновения риска сердечно-сосудистых осложнений [17]. Таким образом, диклофенак обладает сбалансированным воздействием на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [17].

Каждому врачу хорошо известно, что применение НПВП, особенно длительное, сопряжено с развитием ряда нежелательных явлений, в частности, гастропатий. Несмотря на успехи фармакологии и разработанные схемы профилактики осложнений, проблема НПВП-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта остается весьма актуальной [18].

В 2013 г. опубликован метаанализ 280 исследований НПВП по сравнению с плацебо (124 513 участников, 68 342 человеко-года) и 474 исследований одного НПВП по сравнению с другим НПВП (229 296 участников, 165 456 человеко-лет), по данным которого кок-

сибы и диклофенак (75 мг 2 раза в сутки) повышали риск развития большого сосудистого события примерно на 1/3 (коксибы – на 37%, $p=0,0009$; диклофенак – на 41%, $p=0,0036$), преимущественно за счет развития нефатального инфаркта миокарда или коронарной смерти (коксибы – на 76%; $p=0,0001$; диклофенак на 70%; $p=0,0032$). Ибупрофен в высокой дозе (800 мг 3 раза в сутки) также значительно увеличивал риск развития коронарного события (в 2,2 раза, $p=0,025$) [19].

Влияние НПВП на развитие больших сосудистых событий было независимо от исходных характеристик, включая сосудистый риск. Все исследуемые НПВП в равной степени увеличивали риск развития и прогрессирования сердечной недостаточности. Таким образом, было показано, что сердечно-сосудистый риск при приеме высоких доз диклофенака и, возможно, ибупрофена сопоставим с сердечно-сосудистым риском коксибов, в то время как напроксен в высоких дозах по сравнению с другими НПВП ассоциируется с меньшим риском развития сосудистых событий [19].

Учитывая потенциальный риск осложнений применения НПВП, необходимо сокращение сроков лечения – оно не должно продолжаться неоправданно длительное время, в частности после купирования болевого синдрома «для закрепления эффекта». Так, в некоторых исследованиях сообщалось об отсутствии или очень низком риске побочных действий, когда применение диклофенака составляет менее 30 дней [20].

García Rodriguez и соавт. в 2005 г. проанализировали базу данных General Practice Research Database Великобритании и обнаружили, что применение диклофенака в течение менее 1 мес не было связано с каким-либо повышенным сердечно-сосудистым риском, с оценкой относительного риска 0,99 (0,73–1,35). И наоборот, для длительностей от 31 до 365 дней относительный риск увеличился до 1,19 (0,92–1,53), достигнув 1,38 (1,00–1,90) для продолжительности применения диклофенака более 1 года [21].

Важно отметить, что применение низких доз также может быть ключом к возможности уменьшения побочных эффектов, связанных с диклофенаком. В своем исследовании D. Odom и соавт. провели метарегиональный анализ с использованием данных, полученных из 11 наблюдательных исследований, демонстрирующих линейную зависимость между дозировкой диклофенака и относительным сердечно-сосудистым риском. Относительный риск составил 1,13 (1,08–1,18) для доз 50 мг, 1,26 (1,17–1,35) для 100 мг и 1,39 (1,25–1,53) для 150 мг по сравнению с отсутствием применения [22].

Таким образом, одним из направлений возможного повышения эффективности и безопасности терапии может быть применение адъювантных средств, позволяющих добиться снижения выраженности болевого синдрома с применением меньших доз НПВП и, соответственно, меньшим риском развития побочных эффектов. В связи с этим несомненный интерес представляет накопленный к настоящему времени значительный опыт одновременного применения комбинации

НПВП, в частности диклофенака, и витаминов группы В, что обусловлено их активным участием в метаболизме нервной ткани [16].

Нейротропные витамины. Витамины группы В обладают также рядом положительных свойств.

- Тиамин (витамин В₁) играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене, активно участвует в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах, обеспечивает аксональный транспорт, определяющий регенерацию нервной ткани, участвует в регуляции «болевого» активности нерва.

- Пиридоксин (витамин В₆) необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Участвует в биосинтезе многих нейромедиаторов: допамин, серотонин, норадреналин, адреналин, гистамин и γ -аминомасляная кислота.

- Цианокобаламин (витамин В₁₂) оказывает благоприятное влияние на процессы в нервной системе, участвует в синтезе миелиновой оболочки, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, репликации и роста клеток.

Необходимо также помнить о целесообразности продолжения терапии витаминами группы В более длительное время для снижения риска рецидивов и хронизации боли, так как восстановление структурно-функциональной целостности нерва может быть более длительным, чем снятие болевого синдрома и регресса воспалительного процесса. Здесь может быть предложен препарат Нейромультивит, содержащий нейротропные витамины в терапевтических дозировках (В₁ – 100 мг, В₆ – 200 мг, В₁₂ – 200 мкг) [23].

Комбинированная терапия: потенцирование действия

Интересны результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого параллельногруппового клинического исследования DOLORstudy [24], целью которого была оценка влияния витаминов В₁, В₆ и В₁₂ на обезболивающую активность НПВП при лечении люмбаго. В исследовании 372 пациента получали перорально 2 раза в день либо комбинированную терапию НПВП и витаминами группы В (1-я группа: НПВП 50 мг + тиамин 50 мг, пиридоксин 50 мг + цианокобаламин 1 мг), либо монотерапию НПВП в дозе 50 мг (2-я группа). Первичной конечной точкой исследования было число пациентов, у которых наблюдалось достаточное ослабление боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) спустя 3 дня лечения. Спустя 3 дня лечения статистически достоверно большее число пациентов в 1-й группе ($n=87$; 46,5%) по сравнению со 2-й группой ($n=55$; 29%) были из исследования вследствие выраженного уменьшения интенсивности боли. В группе комбинированной терапии наблюдалось более выраженное уменьшение боли, улучшение мобильности позвоночника и функциональности пациентов. Профиль безопасности препаратов в обеих группах соответствовал ожидае-

мому профилю безопасности для НПВП. Таким образом, комбинированная терапия НПВП и витаминами группы В превосходила монотерапию НПВП [24].

В 2016 г. были опубликованы результаты post-hoc анализа (попарного сравнения групп) исследования DOLOR, в котором оценивали изменение расстояния при выполнении теста «пальцы – пол» (Finger-to-Floor Distance, FFD) и тест Шобера, а также проверяли корреляцию между показателями боли по ВАШ и этими показателями. Результаты показывают, что комбинированная терапия диклофенаком и витаминами В₁, В₆ и В₁₂ оказала дополнительное положительное влияние на восстановление подвижности у пациентов, включенных в исследование DOLOR. Две основные цели терапии БНС включали уменьшение выраженности боли и улучшение функции. Сочетание диклофенака с витаминами группы В было особенно эффективным в достижении обеих целей [25].

Литература / References

- Janwantanakul P, Pensri P, Jiamjarasrangsi W, Sinsongsook T. Prevalence of self-reported musculoskeletal symptoms among office workers. *Occup Med.* 2008;58(6):436-8.
- Andersen LL, Mortensen OS, Hansen JV, Burr H. A prospective cohort study on severe pain as a risk factor for long-term sickness absence in blue- and white-collar workers. *Occup Environ Med.* 2011;68(8):590-92.
- Staal JB, de Bie RA, Hendriks EJM. Aetiology and management of work-related upper extremity disorders. *Best Practice and Research: Clin Rheumatol.* 2007;21(1):123-33.
- Juul-Kristensen B, Kadeffors R, Hansen K et al. Clinical signs and physical function in neck and upper extremities among elderly female computer users: the NEW study. *Euro J Appl Physiol.* 2006;96(2):136-45.
- Andersen LL, Hansen K, Mortensen OS, Zebis MK. Prevalence and anatomical location of muscle tenderness in adults with nonspecific neck/shoulder pain. *BMC Musculoskel Dis.* 2011;12(169).
- Andersson GB. The epidemiology of spinal disorders. In: *The Adult Spine: Principles and Practice*. 2nd edition. Edited by J.W. Frymoyer. New York: Raven Press, 1997; p. 93-141.
- Juul-Kristensen B, Sogaard K, Stroyer J, Jensen C. Computer users' risk factors for developing shoulder, elbow and back symptoms. *Scand J Work Environ Health.* 2004;30:390-8.
- Manchikanti L. Epidemiology of lowbackpain. *Pain Physician.* 2000;3:167-92.
- Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P et al. The association between smoking and lowbackpain: meta-analysis. *Am J Med.* 2010;123(8):e7-8, e35.
- Spyropoulos P, Papatheanasiou G, Georgoudis G et al. Prevalence of low-backpain in Greek public office workers. *Pain Physician.* 2007;10:651-9.
- Hamberg-van Reenen NH, Ariens GA, Blatter BM et al. Physical capacity in relation to low back, neck, or shoulder pain in a working population. *Occup Environ Med.* 2006;63:371-7.
- Murray C, Atkinson C, Bhalla K; US Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA.* 2013;310:591-608.
- Davis M, Yakusheva O, Gottlieb D, Bynum J. Regional Supply of Chiropractic Care and Visits to Primary Care Physicians for Back and Neck Pain. *J Am Board Fam Med.* 2015;28(4):481-90.
- Котова О.В. Острая боль в нижней части спины: не дать болезни затянуться. *Фарматека.* 2012;14(247):60-4. Kotova O.V Acute pain in the lower back: do not let the disease drag on. *Pharmateca.* 2012;14(247):60-4 (in Russian).
- Franceschi F, Saviano L, Petruzzello C et al. Safety and efficacy of low doses of diclofenac on acute pain in the emergency setting. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(20):4401-8.
- Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Умарова Х.Я. Применение диклофенака с витаминами группы В у пациентов с поясничной болью. *Consilium Medicum.* 2015;9:108-12.
- Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Umarova Kh.Ya. The use of diclofenac with B vitamins in patients with lumbar pain. *Consilium Medicum.* 2015;(9):108-12 (in Russian).
- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest.* 2006;116:4-15.
- Котова О.В. Болезни офисных работников: скелетно-мышечная патология. *Справочник поликлинического врача.* 2014;(11):10-2. Kotova O.V. Diseases of office workers: musculoskeletal pathology. *The directory of the polyclinic doctor.* 2014;(11):10-2 (in Russian).
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382:769-79.
- Franceschi F, Saviano L, Petruzzello C et al. Safety and efficacy of low doses of diclofenac on acute pain in the emergency setting. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2015;20:4401-8.
- García Rodríguez LA, González-Pérez A. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *BMC Med.* 2005;3:17.
- Odom DM, Mladsí DM, Saag KG et al. Relationship between diclofenac dose and risk of gastrointestinal and cardiovascular events: meta-regression based on two systematic literature reviews. *Clin Ther.* 2014;36:906-17.
- Котова О.В. НПВП: в поисках золотой середины – соотношение безопасность/эффективность. *Справочник поликлинического врача.* 2013;(1):15-8. Kotova O.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: in search of a golden mean - the safety/effectiveness ratio. *The directory of the polyclinic doctor.* 2013;(1):15-8 (in Russian).
- Mibielli M, Geller M, Cohen J. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(11):2589-99.
- Geller M, Mibielli MA, Nunes CP et al. Comparison of the action of diclofenac alone versus diclofenac plus B vitamins on mobility in patients with low back pain. *J Drug Assessment.* 2016;5(1):1-3.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, врач-невролог, президент АНО «МО "Стресс под контролем"»

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, врач-невролог, рук. психоневрологического направления АНО «МО "Стресс под контролем"». E-mail: ol_kotova@mail.ru

Поступила в редакцию: 01.02.2024

Поступила после рецензирования: 12.02.2024

Принята к публикации: 15.02.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena S. Akarachkova – Dr. Sci. (Med.), International Society "Stress under Control"

Olga V. Kotova – Cand. Sci. (Med.), International Society "Stress under Control". E-mail: ol_kotova@mail.ru

Received: 01.02.2024

Revised: 12.02.2024

Accepted: 15.02.2024



Обзор

Терапевтические возможности и перспективы самоконтроля гликемии – неотъемлемого компонента управления сахарным диабетом

Е.В. Бирюкова ✉

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия
✉lena@obsudim.ru

Аннотация

Сахарный диабет (СД) – одна из глобальных проблем мирового здравоохранения. Опасными последствиями заболевания являются системные сосудистые осложнения, ведущий фактор развития – хроническая гипергликемия. Контроль гликемии остается эффективной стратегией профилактики диабетических осложнений, что требует достижения и поддержания целевых метаболических показателей в течение всей жизни пациента. Обсуждаются современные рекомендации по индивидуализированному выбору целей терапии по уровню гликированного гемоглобина и методы контроля гликемии. Подчеркивается роль самоконтроля гликемии (СКГ) – одного из важных факторов эффективности проводимой сахароснижающей терапии и профилактики гипогликемии. Осуществление грамотного СКГ невозможно без терапевтического обучения больных СД. Современное понимание СКГ подразумевает определенную кратность систематических измерений уровней глюкозы в крови в зависимости от типа СД, вида сахароснижающей терапии. Для измерения сахара крови в домашних условиях доступны разнообразные глюкометры. Критериями для выбора глюкометра являются соответствие действующим стандартам точности, простота и удобство использования, легкость получения результата пациентами, что позволяет легко осуществлять процедуру измерения глюкозы в крови пациентам любого возраста. С развитием современных технологий появились глюкометры, которые благодаря интеграции с бесплатным мобильным приложением значительно расширяют возможности управления СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипергликемия, целевой контроль, гликированный гемоглобин, самоконтроль гликемии, постпрандиальная гликемия, глюкометры.

Для цитирования: Бирюкова Е.В. Терапевтические возможности и перспективы самоконтроля гликемии – неотъемлемого компонента управления сахарным диабетом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 82–88. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00392

Review

Therapeutic avenues and prospects of blood glucose self-monitoring, the essential component of diabetes mellitus management

Elena V. Biryukova ✉

Russian University of Medicine, Moscow, Russia
✉lena@obsudim.ru

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is one of the global problems of world's healthcare. Systemic vascular complications are the dangerous sequelae of the disease, and chronic hyperglycemia is the leading factor contributing to the disease development. Glycemic control remains an effective strategy to prevent diabetes complications that requires achieving and maintaining metabolic targets throughout the life of the patient. The current guidelines on the selection of personalized treatment goals based on the glycated hemoglobin (HbA_{1c}) levels and the glycemic control methods are discussed. The emphasis is placed on self-monitoring of blood glucose (SMBG), one of the important factors contributing to the efficacy of the ongoing glucose-lowering therapy and hypoglycemia prevention. Proper SMBG is impossible without therapeutic training of DM patients. The current understanding of SMBG implies a certain frequency of the systematic measurement of blood glucose levels depending on the DM type and the type of glucose-lowering therapy. Various glucose meters for measurement of blood glucose levels at home are available. The criteria for choosing the glucose meter include compliance with the relevant accuracy standards, simplicity and ease of use, ease of getting the results by patients, which allow patients of any age to easily measure blood glucose levels. With all the advancements in modern technology, the glucose meters have appeared that significantly expand the possibilities of DM control due to integration with the free mobile application.

Keywords: diabetes mellitus, hyperglycemia, target range, glycated hemoglobin, self-monitoring of blood glucose, postprandial blood glucose levels, glucose meters.

For citation: Biryukova E.V. Therapeutic avenues and prospects of blood glucose self-monitoring, the essential component of diabetes mellitus management. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 82–88 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00392

Сахарный диабет (СД) – одна из глобальных проблем мирового здравоохранения, поэтому актуально обсуждение вопросов лечения заболевания и эффективного гликемического контроля. В Российской Федерации (на 01.01.2023) число только зарегистрированных больных составило 4 962 762 [1]. Опасными последствиями СД являются системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, арте-

рий нижних конечностей, которые приводят к ранней инвалидизации и влияют на прогноз жизни пациентов. В связи с развитием системных сосудистых осложнений, преждевременной инвалидизацией, необходимостью пожизненной фармакотерапии, высокой смертностью СД представляет тяжелое бремя для системы здравоохранения и бюджета государства [1–3].

Значимость достижения гликемического контроля имеет широкие научные доказательства, вместе с тем

Таблица 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c} *, **
Table 1. Algorithm for selection of personalized treatment goals based on HbA_{1c} (1)*, **

Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые		
				без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающий этап жизни
Нет АССЗ***/или риска тяжелой гипогликемии****	<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий, симптомов гипергликемии
Есть АССЗ/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			

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

*Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.
**Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT – до 6%.
***Ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).
****Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, хроническая болезнь почек стадий 3–5, деменция

еще не решены насущные проблемы, связанные с достижением оптимального метаболического контроля и профилактикой хронических осложнений СД [3, 4]. Согласно крупному метаанализу 24 исследований только 42,8% пациентов с СД 2-го типа – СД 2 (95% доверительный интервал 38,1–47,5%) имели целевой контроль гликемии [5]. В экономическом анализе, целью которого было определение затрат системы отечественного здравоохранения и потерь в экономике, связанных с СД 2 и его сердечно-сосудистыми осложнениями, результаты подсчетов затрат показали, что на некомпенсированных больных СД 2 тратится больше средств, чем на пациентов с контролируемым заболеванием (рис. 1) [6]. Усредненный экономический ущерб на 1 пациента с СД 2 нарастает с декомпенсацией заболевания, согласно эпидемиологическим данным, приемлемые показатели гликированного гемоглобина HbA_{1c} (менее 6,5%, до 7,5%) наблюдались в 47,9% случаев, а 52,1% больных имели некомпенсированный СД 2, причем половина из них – HbA_{1c} >8,5%, что представляется весьма опасным с точки зрения развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений. Одним из механизмов потенциального снижения экономического бремени СД является предотвращение его осложнений, что может быть реализовано через улучшение гликемического контроля [2, 6].

Пациенты с СД должны как можно раньше получать лечение в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями, краеугольным камнем которых является концепция персонализированной медицины. Изменение образа жизни (рациональное питание и повышение физической активности), обучение принципам управления заболеванием являются неотъемлемой частью лечения и должны осуществляться на всем протяжении заболевания [7, 8]. Современное эффективное управление СД – это ком-

плексный процесс, который включает многие взаимосвязанные компоненты и предполагает тесное взаимодействие врача и пациента для достижения гликемического контроля.

Улучшение прогноза пациентов с СД определяется оптимальным контролем основных показателей углеводного обмена, которые включают HbA_{1c}, гликемию натощак, постпрандиальную гликемию (ППГ) [7–9]. HbA_{1c} имеет неопределимое значение для диагностики СД, а также выбора терапии (моно- или комбинированная терапия) и интенсификации сахароснижающей терапии (ССТ), а также для контроля ее эффективности; однако этот показатель не несет информации касательно ежедневного уровня глюкозы в крови, эпизодов гипогликемии и вариабельности уровня глюкозы [9]. Целевые уровни HbA_{1c} – уровни показателя, при которых риск диабетических осложнений существенно снижается [10].

Клинические рекомендации по стандартизации и оптимизации оказания медицинской помощи больным СД во всех регионах России предлагают подход для индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c}, основанный на возрасте пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и риска тяжелой гипогликемии (табл. 1).

Для успешного результата лечения СД также необходимы данные оперативного контроля уровня гликемии в разные временные периоды (натощак, до приема пищи, через 2 ч после приема пищи, перед сном). Это помогает выявить не только показатели глюкозы в крови, выходящие за пределы целевых значений, но и индивидуальные закономерности изменения гликемии в разное время суток, а также оценить влияние на показатели глюкозы в крови факторов питания, физической нагрузки и эффективность и безопасность назначенной терапии СД [11–13].

Оптимальным инструментом контроля гликемии является суточное мониторирование глюкозы, отражающее все суточные колебания гликемии. Однако этот метод исследования глюкозы в повседневной жизни пока невыполним для большинства пациентов с СД. Самоконтроль гликемии (СКГ) с помощью глюкометра – самый простой и, возможно, наиболее практичный инструмент для контроля гликемии. Он дополняет тестирование HbA_{1c} при оценке гликемического профиля и играет ключевую роль в ежедневном мониторинге уровня глюкозы в плазме у пациентов с СД [12–14].

СКГ – ключевой компонент повышения эффективности немедикаментозных и медикаментозных методов управления гликемией [15]. В настоящее время модификация образа жизни рекомендуется в качестве первой линии лечения СД 2. Важной терапевтической задачей наряду с эффективным контролем гликемии является снижение массы тела, что достигается повышением физической активности и ограничением калорийности рациона [7, 16, 17]. Физическая активность является важным компонентом здорового образа жизни, повышает качество жизни, но не является методом ССТ при СД 1-го типа (СД 1) и может повышать риски гипогликемий во время и после нагрузки. Пациенты с СД должны иметь информацию о возможных колебаниях уровня глюкозы в крови во время любой физической активности и занятий спортом. СКГ позволяет дать оценку индивидуальной реакции со стороны уровня глюкозы в крови у пациента в ответ на различные виды физической нагрузки и повысить мотивацию пациентов к регулярной физической активности [7, 18]. Выполнение физических упражнений должно быть безопасно, поэтому всем пациентам следует контролировать гликемию, а особенно получающим препараты инсулина или пероральные препараты, стимулирующие секрецию инсулина. Мониторинг гликемии необходим перед физическими нагрузками, временным противопоказанием для которых является уровень глюкозы плазмы более 13,0 ммоль/л в сочетании с кетонурией или 16 ммоль/л (даже без кетонурии). Больным СД 1, проводящим СКГ и владеющим методами профилактики гипогликемий, можно заниматься любыми видами физической активности [7].

Регулярная физическая активность у больных СД 2 способствует достижению целевых уровней гликемии, похудению, помогает уменьшить инсулинорезистентность. Применение многокомпонентных программ модификации образа жизни способствует улучшению клинических показателей [19]. Показано, что СКГ повышает результат подобных программ по коррекции образа жизни. В ретроспективный анализ S. Tomah и соавт. были включены результаты программы модификации образа жизни (Why WAIT, продолжительность 12 нед); наряду с изменением образа жизни участникам (средний возраст 57±9 лет, длительность СД 2 10±8 лет, индекс массы тела 36±6 кг/м², HbA_{1c} 7,8±1,4%, 45% пациентов получали инсулин) было предложено самостоятельно контролировать уровень глюкозы в крови с

помощью глюкометра ежедневно. Гликемию необходимо было измерять перед каждым приемом пищи, перед сном, до и после тренировки, периодически через 2 ч после еды, а также при подозрении, что уровень глюкозы в их крови низкий или высокий [16]. С учетом частоты СКГ, осуществляемого пациентами с СД 2 за период наблюдения, участников разделили на 3 группы (в зависимости от tertия СКГ): средний диапазон частоты СКГ составил 2,3 (1,1–2,9) раза в сутки в группе нижнего tertия, 3,4 (3–3,9) раза в сутки и 5 (4–7,7) раз в сутки в группах среднего и высокого tertия частоты СКГ соответственно. Исходно средняя масса тела пациентов составляла 107,6±20,3 кг в группе нижнего tertия частоты СКГ, 107,4±19,2 кг – в группе среднего tertия и 107,4±24 кг – высшего tertия; HbA_{1c} – 7,5±1,0%, 8,0±1,5% и 8,0±1,6% соответственно. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, расе, продолжительности диабета, использованию инсулина, уровню HbA_{1c}, индексу массы тела.

Через 12 нед участники группы с высокой частотой СКГ достигли значительно большей потери массы тела по сравнению с группами более низкой частоты тестирования уровня глюкозы. Участники из группы самого высокого tertия частоты СКГ достигли среднего снижения массы тела на 10,4 кг (от -7,6 до -14,4 кг) по сравнению с 8,3 кг (от -5,2 до -12,2 кг) и -6,9 кг (от -4,2 до -8,9 кг) в группах среднего и нижнего tertия соответственно ($p=0,018$). Динамика индекса массы тела в зависимости от tertией частоты СКГ у пациентов составила -3,9 кг/м² (от -2,8 до -4,9 кг/м²), -2,7 кг/м² (от -1,6 до -3,9 кг/м²) и -2,5 кг/м² (от -1,5 до 3,3 кг/м²); $p=0,012$. Более высокая частота тестирования уровня глюкозы была связана со значительно лучшей динамикой HbA_{1c}, отмеченной в конце исследования. Так, снижение HbA_{1c} составило -1,25% (от -0,6 до -3,1%) в группе с высокой частотой СКГ по сравнению с -0,8% (от -0,3 до -2%) и -0,5% (от -0,2 до -1,2%) в группах среднего и нижнего tertией частоты СКГ соответственно ($p=0,048$).

Различные исследования демонстрируют, что уровень HbA_{1c} начинает значимо улучшаться, как только пациент увеличивает частоту СКГ независимо от типа СД или вида ССТ [13, 20, 21]. В то же время пациенты не всегда выполняют врачебные рекомендации, что касается и регулярности осуществления СКГ [22, 23]. В частности, по данным исследования M. Hansen и соавт., лишь 39% больных СД проводят СКГ ежедневно, 20% – несколько раз в неделю, 17% – 1–2 раза в неделю и 24% – реже одного раза в неделю [23]. К причинам, мешающим адекватному проведению регулярного СКГ, относят разные факторы, включая длительный стаж СД, хроническую боль, злоупотребление алкоголем, полипрагмазию, плохую информированность о своем состоянии, непрохождение обучения в школе СД и, как следствие, непонимание, каким образом нужно реагировать на полученные цифры измерения глюкозы крови, депрессию, высокую обеспокоенность собственным диабетом, отсутствием поддержки со стороны близких, нехватку

льготных расходных материалов для самоконтроля и их высокую стоимость в аптечных сетях, отсутствие медицинской страховки, плохой контакт между пациентом и врачом и, наконец, незаинтересованность врача в данных самоконтроля [24].

Регулярный и грамотный СКГ невозможен без терапевтического обучения больных СД с помощью специально разработанных структурированных программ. В процессе обучения происходят выработка обоснованных положительных мотиваций, формирование и отработка практических навыков, необходимых для самостоятельного правильного измерения гликемии и интерпретации полученных результатов, изменения поведения пациента в отношении питания и физической активности (структурированный СКГ) [11, 12, 14]. К сожалению, некоторые пациенты оставляют без внимания результаты СКГ, даже видя значительные отклонения гликемии от целевых значений, и, соответственно, не вносят необходимых изменений в питание, режим физических нагрузок, лечение. Поэтому, несмотря на проведение пациентом СКГ, не реализуются его значимые преимущества для лечения СД. Это происходит только в случае, когда обученный пациент активно использует результаты самоконтроля как отправную точку для принятия самостоятельных решений в различных жизненных ситуациях [12, 14, 18]. В том числе СКГ может предотвратить отклонения гликемии, которые могут быть опасными при определенных видах занятости (например, посменная работа, работа в ночное время, работа, связанная с выраженной физической нагрузкой, вождение автомобиля).

В процессе терапевтического обучения необходимо обсудить с пациентом индивидуальные целевые значения основных показателей гликемического контроля и частоту проведения СКГ, время измерения гликемии [7, 8, 14]. К сожалению, в реальности многие пациенты с СД контролируют гликемию нерегулярно и в основном измеряют уровень глюкозы натощак: в исследовании S. Farhan и соавт. только 20% пациентов выполняли СКГ через 2 ч после основного приема пищи, при этом 16% – проводили СКГ при плохом самочувствии, а 14% – при симптомах гипогликемии [22]. Наиболее выраженные колебания глюкозы крови у больных СД наблюдаются после приема пищи; ППП – это достаточно частый лабораторный сдвиг, наблюдаемый даже у пациентов с целевым уровнем HbA_{1c} . Доказано, что ППП ассоциируется с сердечно-сосудистыми осложнениями и смертностью [25]. Поэтому СКГ обязательно должен включать измерение глюкозы не только натощак, но и через 2 ч после приема пищи [7]. Измерение гликемии через 2 ч после приема пищи позволяет выявить повышение ППП, оценить влияние факторов питания, эффективности ССТ.

Гипогликемия может ограничить проведение интенсивного контроля гликемии, который является основой предотвращения осложнений СД [26]. Особого внимания заслуживают гипогликемические состояния, не сопровождающиеся характерной клинической симптома-

Таблица 2. Сахароснижающие препараты и риск гипогликемий
Table 2. Glucose-lowering drugs and the risk of hyperglycemia

Высокий риск	Низкий риск
Препараты сульфонилмочевины	Метформин
Глиниды	Агонисты рецепторов глюканоподобного пептида-1
Инсулин	Ингибиторы дипептидилпептидазы-4
	Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2

тикой, т.е. бессимптомные, которые наблюдаются у пациентов с нарушением способности распознавать приближающуюся гипогликемию (нарушение автономного ответа на гипогликемию). В исследовании J. Diago-Cabezudo по результатам онлайн-опроса 1848 пациентов с СД, получающих инсулинотерапию (из них 50% с СД 2), были получены интересные данные [27]: каждый третий пациент не всегда мог распознать симптомы гипогликемии, около четверти опрошенных не ощущали характерных симптомов при снижении уровня глюкозы крови ниже нормы (рис. 2). Кроме того, 37% участников сообщили, что стараются поддерживать уровень гликемии выше рекомендованных врачом значений из-за опасения возникновения гипогликемических состояний. 80% респондентов высказали заинтересованность в глюкометрах, способных информировать об отклонениях глюкозы от нормы как в сторону низких, так и в сторону высоких значений.

СКГ позволяет своевременно выявить гипогликемию и осуществить мероприятия, направленные на ее купирование; это особенно важно для пациентов на инсулинотерапии. Кроме того, риски гипогликемий могут увеличивать и другие сахароснижающие препараты (табл. 2) [7].

Структурированный СКГ является основой эффективности проводимой ССТ и профилактики гипогликемии, позволяя помочь в принятии решений по коррекции лечения [12, 14]. Значимые для практики результаты были получены в исследовании N. Lalić и соавт. с участием пациентов с СД на инсулинотерапии (СД 1 – 57 человек, СД 2 – 289 человек), в котором в течение 10 дней проводилось групповое структурированное обучение; психологическое состояние пациентов оценивали по шкале дистресса (Diabetes Distress Scale – DDS) [28]. Спустя 24 нед существенно увеличилась частота СКГ (14,6 раза в неделю по сравнению с 4,3 раза в неделю, $p < 0,001$), отмечено значимое снижение уровня HbA_{1c} на 0,94%; индивидуальные показатели гликемии также значительно улучшились по сравнению с исходными значениями. Важным итогом этой работы стало снижение среднего количества госпитализаций за период наблюдения по сравнению с шестимесячным периодом до включения в исследование ($0,14 \pm 0,04$ по сравнению с $0,59 \pm 0,09$), также улучшились показатели

Рис. 1. Расходы на один случай СД 2 в зависимости от степени компенсации заболевания [6].

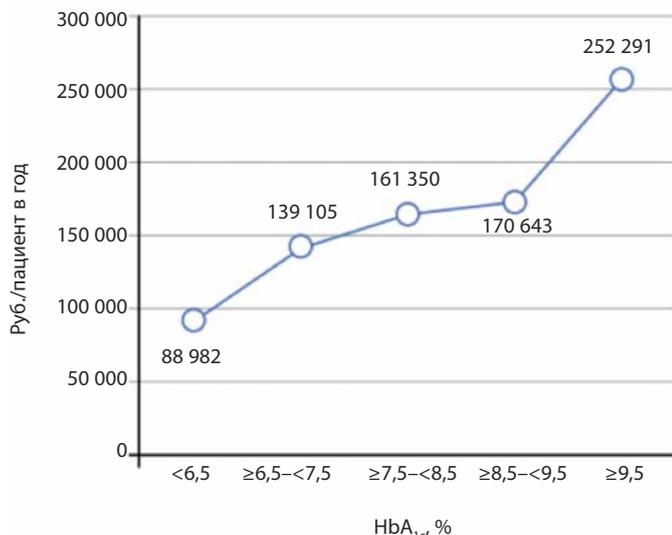


Рис. 2. Число пациентов с СД, получающих инсулинотерапию, у которых фиксировались нераспознанные гипогликемические состояния [27].

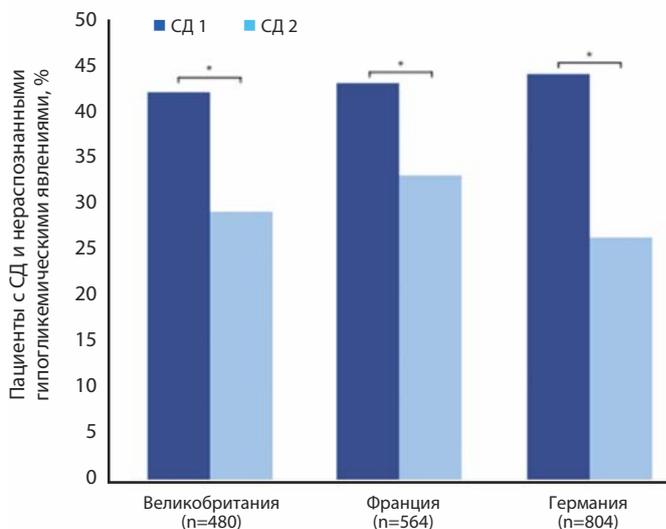


Рис. 3. Основные компоненты системы Контур Плюс Уан.

Интеграция с мобильным приложением CONTOUR™ DIABETES (КОНТУР ДИАБИТИС)

Умная система состоит из четырех компонентов:



CONTOUR™ PLUS (КОНТУР ПЛЮС)
Тест-полоска



CONTOUR™ PLUS ONE (КОНТУР ПЛЮС УАН)
Глюкометр



CONTOUR™ DIABETES (КОНТУР ДИАБИТИС)
Приложение



CONTOUR™ CLOUD (ОБЛАКО КОНТУР)

РУ №ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

психологического состояния пациентов по шкале DDS (39,6±13,9 по сравнению с 33,9±14,5, $p < 0,01$), несмотря на увеличение частоты СКГ. Использование самостоятельного измерения уровня гликемии крови в сочетании со структурированным обучением пациентов напрямую связано с клинически значимым снижением уровня HbA_{1c}, улучшением индивидуальных показателей гликемии крови и качества жизни пациентов с СД.

Метаанализ Y. Ноу и соавт. подтвердил, что систематический СКГ дополнительно снижает уровень HbA_{1c}, однако большее преимущество СКГ выявлено в группе пациентов, которые не только регулярно контролировали уровень глюкозы в крови, но и корректировали

свой план лечения СД на основе его результатов, что подчеркивает важность именно структурированного СКГ [29].

Рекомендуемая частота СКГ в зависимости от типа СД, вида ССТ отражена в национальных и международных руководствах по лечению СД [7, 8]. В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями больным СД 1, а также СД 2 в дебюте заболевания и при недостижении целевых уровней гликемического контроля необходимо определять гликемию ежедневно не менее 4 раз (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью) [7]. Далее частота СКГ при СД 2 определяется видом ССТ:

- на интенсифицированной инсулинотерапии – не менее 4 раз ежедневно (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью);

- на пероральной ССТ и/или агонистах рецепторов глюканоподобного пептида-1 и/или базальном инсулине – не менее 1 раза в сутки в разное время с одним дополнительным гликемическим профилем (не менее 4 раз в сутки) в неделю (возможно уменьшение частоты при использовании только препаратов с низким риском гипогликемии);

- на готовых смесях инсулина – не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю;

- на диетотерапии – 1 раз в неделю в разное время суток.

При наличии признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.

Самостоятельный мониторинг гликемии дополнительно необходим перед физическими нагрузками и после них, при подозрении на гипогликемию и после ее лечения, при сопутствующих заболеваниях, если предстоят какие-то действия, потенциально опасные для пациента и окружающих (например, вождение транспортного средства или управление сложными механизмами) [7].

В настоящее время для самостоятельного мониторинга уровня глюкозы в крови рекомендуется применять персональные глюкометры, включая приборы с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии [7]. Внедрение новых технологий в современные системы измерения гликемии делает процесс СКГ значительно проще, и все больше пациентов используют их в повседневной жизни. «Умная» система Contour™ Plus One (Контур Плюс Уан) включает не только сам глюкометр, но и мобильное приложение (рис. 3), что значительно расширяет возможности управления СД со стороны пациента и взаимодействия с врачом.

Важным критерием для выбора глюкометра является соответствие стандартам точности. Глюкометр Контур Плюс Уан продемонстрировал высокую точность, превосходящую требования к точности стандарта ISO 15197:2013 [30, 31]. Высокая точность измерений уровня глюкозы в крови, наряду с удобством применения и наличием расширенных функций, в том числе и в мобильном приложении, помогают пациентам улучшить эффективность СКГ, избежать неправильных решений (например, ошибок в дозировке инсулин) по лечению и достичь лучших результатов.

Технология «Второй шанс» дает возможность повторного нанесения крови на тест-полоску в случае ее недостаточного заполнения, что удобно для каждого пациента с СД, но особенно для лиц старшего возраста. К удобству использования данного глюкометра можно отнести короткое время измерения глюкозы в крови – 5 с, что важно для пациентов в случае развития гипогликемического состояния. Прибор оснащен

световым индикатором, расположенным в порте для тест-полосок, – функция «Умная подсветка», которая показывает, что уровень глюкозы в крови находится в пределах диапазона целевого значения (зеленый цвет), выше диапазона целевого значения или ниже диапазона целевого значения (желтый и красный цвета соответственно).

Система Контур Плюс Уан обеспечивает широкие возможности для достижения оптимального и безопасного уровня глюкозы в крови у пациентов с СД. Прибор может автоматически синхронизироваться с мобильным приложением Контур Диабитис (Contour Diabetes), являющимся, по сути, многофункциональным электронным вариантом дневника самоконтроля. Все данные, необходимые для адекватного СКГ, отражаются в электронной версии дневника самоконтроля, что наделяет глюкометр важными информативными функциями и позволяет пациентам более активно использовать СКГ (отмечать количество хлебных единиц, ССТ, оставлять примечания, подробные записи о съеденной пище, прикреплять фото блюд, фиксировать изменения в образе жизни и др.). Функция «Мои тенденции» помогает выявлять тенденции в результатах измерения уровня глюкозы в крови, отправляет уведомления, в том числе о возможных причинах отклонений. Стоит добавить, что наблюдение за положительным влиянием правильного стиля питания и регулярных физических нагрузок на уровень глюкозы в крови может стать мощным мотиватором для улучшения приверженности пациента, помогая укрепить успешное изменение образа и повысить качество жизни [32, 33].

С помощью функции отчетов на основе всех данных, которые поступают в мобильное приложение Контур Диабитис, реализуются современные информационно-коммуникационные технологии в процессе взаимодействия пациента и лечащего врача с целью оптимизации оказания медицинской помощи. Пациенты могут предоставлять врачу в электронном виде подробную информацию о мониторинге гликемии, что позволяет совместно выяснить причины отклонения уровня глюкозы крови и выявить ситуации, требующие обращения к врачу.

Таким образом, для достижения и поддержания целевых показателей гликемического контроля существенное значение имеет систематический самоконтроль гликемии пациентом с СД. Современные технологии методов СКГ направлены на повышение эффективности ССТ, приверженности лечению и улучшение качества жизни пациентов. Высокая точность, упрощение процедуры измерений глюкозы крови, информационно-коммуникационные технологии взаимодействия пациента и лечащего врача, широкий выбор дополнительных функций системы Контур Плюс Уан позволяют реализовать все преимущества СКГ на практике.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–23. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes*. 2023;26(2):104–23 (in Russian).
- Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 2019; 62(1):3–16. DOI: 10.1007/s00125-018-4711-2
- Giugliano J, Maiorino MI, Bellastella G et al. Glycemic control, preexisting cardiovascular disease, and risk of major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials and intensive glucose control trials. *Am Heart Assoc* 2019;8(12):e012356. DOI: 10.1161/JAHA.119.012356
- Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. The metabolic memory: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Metab* 2009;94(2):410–5. DOI: 10.1210/jc.2008-1824
- Khunti K, Ceriello A, Cos X, De Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;137:137–48. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.12.004. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29325774
- Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В. и др. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):518–27. DOI: 10.14341/DM8153 Dedov I.I., Kontsevaya A.V., Shestakova M.V. et al. Economic costs of type 2 diabetes mellitus and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes*. 2016;19(6):518–27. DOI: 10.14341/DM8153 (in Russian).
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. 11th issue. Moscow, 2023 (in Russian).
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S111–S127. DOI: 10.2337/dc23-S007
- Selvin E. Hemoglobin A1c-Using Epidemiology to Guide Medical Practice: Kelly West Award Lecture 2020. *Diabetes Care* 2021;44(10):2197–204. DOI: 10.2337/dc21-0035
- Diabetes Prevention Program Research Group. HbA1c as a predictor of diabetes and as an outcome in the Diabetes Prevention Program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2015;38(1):51–8. DOI: 10.2337/dc14-0886
- Chrvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Couns* 2016;99(6):926–43. DOI: 10.1016/j.pec.2015.11.003
- Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Филиппов Ю.И. Вопросы самоконтроля гликемии в практике лечения сахарного диабета. *Справочник поликлинического врача*. 2012;12:32–6. Mayorov A.Yu., Melnikova O.G., Filippov Yu.I. Issues of glycemic self-control in the practice of treating diabetes mellitus. *Directory of a polyclinic doctor*. 2012;12:32–6 (in Russian).
- Schnell O, Hanefeld M, Monnier L. Self-monitoring of blood glucose: a prerequisite for diabetes management in outcome trials. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8(3):609–14. DOI: 10.1177/1932296814528134
- Benjamin EV. Self-monitoring of blood glucose: The basics. *Clin Diabetes* 2002;20(1):45–7. DOI: 10.2337/diaclin.20.1.45
- Shah SZA, Karam JA, Zeb A et al. Movement is improvement: the therapeutic effects of exercise and general physical activity on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Therapy* 2021;12(3):707–32. DOI: 10.1007/s13300-021-01005-1
- Tomah S, Mahmoud N, Mottalib A et al. Frequency of self-monitoring of blood glucose in relation to weight loss and A1C during intensive multidisciplinary weight management in patients with type 2 diabetes and obesity. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019;7(1):e000659. *Published online* 2019 Jul 29. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-000659
- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39(11):2065–79.
- Biankin SA, Jenkins AB, Campbell LV et al. Target-seeking behavior of plasma glucose with exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:297–301.
- Chen L, Pei J-H, Kuang J et al. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism* 2015;64(2):338–47.
- Sia HK, Kor CT, Tu ST et al. Self-monitoring of blood glucose in association with glycemic control in newly diagnosed non-insulin-treated diabetes patients: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2021;11(1):1176. DOI: 10.1038/s41598-021-81024-x
- Zou Y, Zhao S, Li G et al. The Efficacy and Frequency of Self-monitoring of Blood Glucose in Non-insulin-Treated T2D Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2023;38(3):755–64. DOI: 10.1007/s11606-022-07864-z
- Farhan SA, Shaikh AT, Zia M et al. Prevalence and Predictors of Home Use of Glucometers in Diabetic Patients. *Cureus* 2017;9(6):e1330. DOI: 10.7759/cureus.1330
- Hansen MV, Pedersen-Bjergaard U, Heller SR et al. Frequency and motives of blood glucose self-monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;85:183–8.
- Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Мотивация пациентов в достижении эффективности самоконтроля гликемии при сахарном диабете: проблемы и их решения. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):32–5. Marchenkova L.A., Makarova E.V. Motivation of patients to achieve effective glycemic self-control in diabetes mellitus: problems and their solutions. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):32–5 (in Russian).
- Levitan EB, Song Y, Ford ES et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164(19):2147–55. DOI: 10.1001/archinte.164.19.2147
- Sequist ER, Anderson J, Childs B et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36(5):1384–95. DOI: 10.2337/dc12-2480
- Diago-Cabezudo JI, Madec-Hily A, Aftab Aslam A. Perceptions of hypoglycemia and self-monitoring of blood glucose in insulin-treated diabetes patients: results from a European online survey. *Diabetes Manage* 2013;3(1):15–23. DOI:10.2217/dmt.12.66
- Lalić NM, Lalić K, Jotić A et al. The Impact of Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Combined With Intensive Education on HbA1c Levels, Hospitalizations, and Quality-of-Life Parameters in Insulin-Treated Patients With Diabetes at Primary Care in Serbia: The Multi-center SPA-EDU Study. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11(4):746–52. DOI: 10.1177/19322968166681323
- Hou YY, Li W, Qiu JB, Wang XH. Efficacy of blood glucose self-monitoring on glycemic control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: a meta-analysis. *Int J Nurs Sci* 2014;1(2):191–5. DOI: 10.1016/j.ijnss.2014.05.003
- Freckmann G, Jendrike N, Baumstark A et al. User Performance Evaluation of Four Blood Glucose Monitoring Systems Applying ISO 15197:2013 Accuracy Criteria and Calculation of Insulin Dosing Errors. *Diabetes Ther* 2018;9(2):683–97. DOI: 10.1007/s13300-018-0392-6
- Bailey TS, Wallace JF, Pardo S et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11(4):736–43. DOI: 10.1177/19322968166680829
- Parkin CG, Davidson JA. Value of self-monitoring blood glucose pattern analysis in improving diabetes outcomes. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3(3):500–8. DOI: 10.1177/193229680900300314
- Li Z, Hu Y, Yan R et al. Twenty Minute Moderate-Intensity Post-Dinner Exercise Reduces the Postprandial Glucose Response in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Med Sci Monit* 2018;24:7170–7. DOI: 10.12659/MSM.910827

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Бирюкова Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии, ФГБОУ ВО РосУниМед.
E-mail: lena@obsudim.ru ORCID: 0000-0001-9007-4123

Поступила в редакцию: 02.03.2024

Поступила после рецензирования: 15.03.2024

Принята к публикации: 21.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Elena V. Biryukova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian University of Medicine. E-mail: lena@obsudim.ru
ORCID: 0000-0001-9007-4123

Received: 02.03.2024

Revised: 15.03.2024

Accepted: 21.03.2024



Оригинальная статья

Патогенетические аспекты рецидивирующей эндометриальной гиперплазии без атипии у женщин репродуктивного возраста

М.Р. Оразов¹✉, Л.М. Михалева², М.Б. Хамошина¹, И.А. Муллина¹, Ю.С. Артеменко¹¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;² ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия

✉omekan@mail.ru

Аннотация

Цель. Установить наиболее информативные иммуногистохимические маркеры рецидивирующей эндометриальной гиперплазии без атипии у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Выполнен проспективный анализ результатов обследования 89 пациенток репродуктивного возраста на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. В ходе исследования были сформированы две когорты пациенток в зависимости от течения эндометриальной гиперплазии: основная (n=45) – представлена пациентками с морфологически верифицированной рецидивирующей гиперплазией эндометрия без атипии (1 и более эпизодов рецидива в течение года), сравнения (n=44) – пациентки с впервые выявленной гиперплазией эндометрия без атипии. Средний возраст пациенток изучаемой когорты составил 44±3,0 года, группы сравнения – 42±2,0 года.

Результаты. В ходе исследования установлены иммуногистохимические маркеры рецидивирования: высокая экспрессия Ki-67 ($p<0,05$), низкая экспрессия Bcl-2 ($p<0,05$), увеличивающие пролиферативные и снижающие антипролиферативные процессы в эндометрии. У 40% пациенток, страдающих рецидивирующей гиперплазией эндометрия (у 18,2% в группе сравнения), установлены иммуногистохимические признаки хронического эндометрита (CD138+). Стоит также отметить наличие локальной гиперэстрогении на фоне высокой экспрессии эстрогена в эпителии желез и строме.

Дизайн: сравнительное проспективное исследование.

Заключение. Таким образом, экспрессия маркера Ki-67 и низкая экспрессия Bcl-2 способствуют рецидивирующему течению гиперплазии эндометрия без атипии. Также сочетание гиперплазии эндометрия с морфологически подтвержденным хроническим эндометритом служит дальнейшим предиктором рецидивирования пролиферативного процесса эндометрия. Иммуногистохимия позволяет прогнозировать не только риски рецидивирования гиперплазии эндометрия, но и течение заболевания. Однако на данный момент нет универсального маркера, который позволил бы прогнозировать возможность как диагностики гиперплазии, так и ее рецидивирования.

Ключевые слова: гистероскопия, пролиферативные болезни эндометрия, рак эндометрия, гиперплазия эндометрия, иммуногистохимические маркеры.

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. Патогенетические аспекты рецидивирующей эндометриальной гиперплазии без атипии у женщин репродуктивного возраста. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 89–92. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00393

Original article

Pathogenetic aspects of recurrent endometrial hyperplasia without atypia in women of childbearing age

Mekan R. Orazov¹✉, Liudmila M. Mikhaleva², Marina B. Khamoshina¹, Irina A. Mullina¹, Yulia S. Artemenko¹¹ Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;² Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyna, Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

Aim: to determine the most informative immunohistochemical markers of recurrent endometrial hyperplasia without atypia in women of childbearing age.

Methods. Prospective analysis of 89 patients of childbearing age was performed at the Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia. During the study the patients were divided into two cohorts based on the EH course: the index group (n=45) was represented by patients with the morphologically verified recurrent endometrial hyperplasia without atypia (one or more episodes within a year), the control group (n=44) was represented by patients with the newly diagnosed endometrial hyperplasia without atypia. The average age of patients in the studied cohort was 44±3.0 years (comparison group – 42±2.0 years).

Results. Immunohistochemical markers of recurrence were identified during the study: high Ki-67 expression ($p<0,05$), low Bcl-2 expression ($p<0,05$) that enhanced proliferative and reduce antiproliferative processes in the endometrium. Immunohistochemical signs of chronic endometritis (CD138+) were found in 40% of patients suffering from recurrent endometrial hyperplasia (in 18.2% of controls). It should be also noted that there was local hyperestrogenism associated with high expression of estrogen in the glandular epithelium and stroma.

Conclusion. Thus, the Ki-67 marker expression and low Bcl-2 expression contribute to recurrence of endometrial hyperplasia without atypia. Furthermore, the combination of endometrial hyperplasia and morphologically verified chronic endometritis provides a further predictor of the

endometrial proliferative process recurrence. Immunohistochemistry makes it possible to predict not only the risk of recurrent endometrial hyperplasia, but also the disease course. However, there is currently no universal marker allowing one to predict the chance of hyperplasia diagnosis and recurrence.

Design: a comparative prospective study.

Keywords: hysteroscopy, endometrial proliferative disease, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, immunohistochemical markers.

For citation: Orazov M.R., Mihaleva L.M., Khamoshina M.B., Mullina I.A., Artemenko Yu.S. Pathogenetic aspects of recurrent endometrial hyperplasia without atypia in women of childbearing age. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (2): 89–92 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00393

Актуальность проблемы

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) является предшественником рака эндометрия, самого распространенного гинекологического злокачественного новообразования в странах с высоким уровнем дохода [1]. ГЭ представляет собой пролиферацию железистой ткани, классифицируемую либо как неатипическую гиперплазию эндометрия, либо, если цитологические признаки являются аномальными, как атипическую гиперплазию эндометрия. Клиническое значение ГЭ заключается в том, что пациенты сталкиваются как с высоким риском скрытого рака эндометрия, так и с высоким риском прогрессирования рака эндометрия при отсутствии лечения [2].

Прогнозирование ГЭ является актуальной проблемой: ограниченное количество иммуногистохимических маркеров, отсутствие единого мнения, отсутствие профилактики рака эндометрия (скрининга). Большинство исследований были сосредоточены на изучении стероидных рецепторов, а именно изоморфов рецепторов эстрогена (ЭР) и прогестерона (ПР). Исследование, проведенное D.A. Gibson и соавт., показало увеличение экспрессии ЭР α при гиперпластических изменениях без атипии по сравнению с нормальным секреторным эндометрием [3]. Однако исследование E.T. Slettenn и соавт. не выявило связи между уровнем экспрессии эстрогена и рецидивом гиперпластических эндометриальных изменений [4].

Прогестерон – гормон, который снижает активность пролиферативного действия эстрогена [5]. Уровень экспрессии различных изоформ рецепторов прогестерона (ПР-А и ПР-В) в эндометриальных железах и строме, определенный при биопсии эндометрия до начала лечения гиперпластических изменений, имеет статистически значимую связь с возможностью рецидива гиперпластических процессов эндометрия. Женщины, у которых соотношение ПР-А : ПР-В ≤ 1 до начала лечения, имеют более высокий риск рецидива (71%), чем женщины с соотношением ПР-А : ПР-В > 1 (19%) [6, 7]. Исследование E.T. Slettenn и соавт. также подтвердило связь между рецидивом гиперпластических изменений эндометрия без атипии, низким уровнем стромального ПР-А и высокой экспрессией железистого ПР-В [6].

В процессе циклической трансформации эндометрия, включая частичное отторжение и репарацию тканей во время менструации, запрограммированная гибель клеток (апоптоз) играет важную роль [1]. Регуляция апоптоза зависит от оптимального соотношения между антиапоптотическим белком Bcl-2 и иницирующим апоптоз геном x-белка, связанным с Bcl-2 (BAX) [8]. Экспрессия Bcl-2 значительно выше при неатипичных

гиперплазиях по сравнению с атипическими морфотипами [7]. Однако для уточнения прогностической значимости Bcl-2 и BAX в рецидивах гиперпластических изменений эндометрия требуется дальнейшее исследование.

Также в контроле апоптоза и клеточной пролиферации принимает участие фосфатаза и гомолог тензина (PTEN), действуя как антагонист внутриклеточных сигнальных путей, индуцированных факторами роста. Мутации в гене PTEN признаны как важный фактор в развитии рака эндометрия [9]. Однако в отношении прогнозирования рецидива гиперпластических изменений эндометрия и экспрессии PTEN исследования E.T. Slettenn и соавт. не выявили связи [6]. Маркеры p53 и Ki67, хотя и малоизученные, согласно литературным данным, демонстрируют положительные результаты в прогнозировании гиперпластических изменений эндометрия, требуя дальнейшего исследования [10].

Цель исследования: установить наиболее информативные иммуногистохимические маркеры рецидивирующей эндометриальной гиперплазии без атипии у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы

Выполнен проспективный анализ результатов обследования 89 пациенток репродуктивного возраста на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. В ходе исследования были сформированы две когорты пациенток в зависимости от течения ГЭ: основная (n=45) – представлена пациентками с морфологически верифицированной рецидивирующей ГЭ без атипии (1 и более эпизодов рецидива в течение года), сравнения (n=44) – пациентки с впервые выявленной ГЭ без атипии. Средний возраст пациенток изучаемой когорты составил $44 \pm 3,0$ года (группы сравнения – $42 \pm 2,0$ года). Проводилась морфологическая (гистологическая и иммуногистохимическая) оценка эндометрия, полученная с помощью прицельной биопсии под контролем гистероскопии. Гистологические образцы готовили по стандартным методикам. Для проведения иммуногистохимического (ИГХ) исследования подготовлены антитела (ER, PR, PTEN, Ki-67, Bcl-2, p53) для работы с парафиновыми срезами.

Результаты

Средний возраст пациенток изучаемой когорты составил $44 \pm 3,0$ года (группы сравнения – $42 \pm 2,0$ года). Следует отметить, что частота рецидивов ГЭ без ати-

Результаты ИГХ-исследования The results of the immunohistochemical study					
Показатель	Рецидивирующая ГЭ без атипии		ГЭ без атипии		p
	M±SD/Me	95% ДИ/Q1-Q3	M±SD/Me	95% ДИ/Q1-Q3	
ER железы	270,00	220,00–277,50	270,00	220,00–277,50	0,487
ER строма	260,00	230,00–262,50	260,00	230,00–262,50	0,105
PR железы	280,00	270,00–280,00	280,00	270,00–280,00	0,317
PR строма	210	194–232	212	208–219	0,234
Bcl-2	15	10–20	20	12–65	0,046*
Ki-67	26	14–30	15	10–20	0,013*
PTEN	280,00	275,00–282,50	280,00	275,00–282,50	0,178
p53	5,00	2,50–5,00	5,00	2,50–5,00	0,105

*Различия показателей статистически значимы (p<0,05)

пии с возрастом увеличивается. Статистически значимо чаще рецидив наблюдается у пациенток более позднего репродуктивного возраста (от 39 до 47 лет).

Результаты ИГХ-исследования представлены в таблице.

В ходе первичного обследования у 100% пациенток были верифицированы морфологические признаки неатипической ГЭ. С целью оценки ключевых маркеров пролиферации и апоптоза стандартное морфологическое исследование дополнено ИГХ-профилем экспрессии маркеров Ki-67, p53, Bcl2, PTEN. Результатами ИГХ установлена высокая экспрессия маркера Ki-67, что свидетельствовало о наличии повышенного пролиферативного потенциала в изучаемых локусах эндометриального паттерна. О наличии ИГХ-признаков дефектного апоптоза свидетельствовала низкая экспрессия маркера Bcl 2.

О наличии признаков локальной гиперэстрогении на фоне рецепторной дисфункции свидетельствовала положительная экспрессия к рецепторам эстрогена в эпителии желез и строма эндометрия, выявленная в ходе ИГХ-исследования.

У 40% пациенток, страдающих рецидивирующей ГЭ (у 18,2% в группе сравнения), установлены ИГХ-признаки хронического эндометрита (CD138+).

Заключение

Таким образом, экспрессия маркера Ki-67 и низкая экспрессия Bcl-2 способствуют рецидивирующему течению ГЭ без атипии. Также сочетание ГЭ с морфологически подтвержденным хроническим эндометритом служит дальнейшим предиктором рецидивирования пролиферативного процесса эндометрия. ИГХ позволяет прогнозировать не только риски рецидивирования ГЭ, но и течение заболевания. Однако на данный момент нет универсального маркера, который позволил бы прогнозировать возможность как диагностики гиперплазии, так и ее рецидивирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The study had no sponsorship.

Благодарности. Публикация выполнена в рамках проекта № 030145-0-000.

Acknowledgments. The publication was performed under project number 030145-0-000.

Литература / References

- Henderson I, Black N, Khattak H; UKARCOG Working Group Authors; Gupta JK, Rimmer MP. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia: A UK national audit of adherence to national guidance 2012–2020. *PLoS Med.* 2024;21(2):e1004346. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004346.
- Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol.* 2022;140(6):1061-75. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004989. PMID: 36357974.
- Gibson DA, Saunders PT. Estrogen dependent signaling in reproductive tissues – a role for estrogen receptors and estrogen related receptors. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;348(2):361-72. DOI: 10.1016/j.mce.2011.09.026
- Sletten ET, Arnes M, Lyså LM et al. Prediction of relapse after therapy withdrawal in women with endometrial hyperplasia: a long-term follow-up study. *Anticancer Res.* 2017;37:2529-36.
- MacLean JA II, Hayashi K: Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. *Cells.* 2022;11:647. DOI: 10.3390/cells11040647
- Sletten, ET, Arnes, M, Lyså, LM et al. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2019;126:936-43.
- Travaglino, A, Raffone, A, Saccone, G et al. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98:1086-99.
- Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017;23(2).
- Dvorak O, Ndukwe M, Slavickova M et al DNA methylation of selected tumor suppressor genes in endometrial hyperplasia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2024;168(1):68-73. DOI: 10.5507/bp.2022.053. PMID: 36628559.
- Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. Гиперплазия эндометрия – от патогенеза к эффективной терапии. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2021;9(3):21-8. Orazov M.R., Khamoshina M.B., Mullina I.A., Artemenko Y.S. Endometrial hyperplasia – from pathogenesis to effective therapy. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2021;9(3):21-8 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Михалева Людмила Михайловна – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБНУ «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X; SPIN-код: 2086-7513

Хамошина Марина Борисовна – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Муллина Ирина Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Артеменко Юлия Сергеевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-2116-1420

Поступила в редакцию: 12.03.2024

Поступила после рецензирования: 19.03.2024

Принята к публикации: 21.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Liudmila M. Mikhaleva – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., director Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyna. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X; SPIN-код: 2086-7513

Marina B. Khamoshina – Honored Scientist of the Russian Federation, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Irina A. Mullina – Graduate Student, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

Yulia S. Artemenko – Graduate Student, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0003-2116-1420

Received: 12.03.2024

Revised: 19.03.2024

Accepted: 21.03.2024



Клинический случай

Клинический разбор случаев предрака слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ

И.К. Луцкая✉

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

✉lutskaja@mail.ru

Аннотация

Раннее выявление заболеваний, склонных к малигнизации, является одной из важнейших проблем медицины. Элементы поражения на слизистой оболочке полости рта и красной кайме губ, характеризующиеся риском перерождения, доступны для визуального контроля и могут обнаруживаться при общем осмотре пациента врачом. Квалифицированное описание клинических случаев стоматологом способствует ознакомлению специалистов, работающих в учреждениях здравоохранения, с клиническими проявлениями патологии, что будет способствовать повышению частоты выявления случаев предраковых заболеваний.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, красная кайма губ, предрак.

Для цитирования: Луцкая И.К. Клинический разбор случаев предрака слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 93–97. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00394

Clinical Case

Clinical analysis of cases of precancer of the oral mucosa and the red border of the lip

Irina K. Lutskaya✉

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

✉lutskaja@mail.ru

Abstract

Early detection of diseases prone to malignancy is one of the most important problems in medicine. Elements of lesions on the mucous membrane of the oral cavity and the red border of the lips, characterized by a risk of degeneration, are available for visual inspection and can be detected during a general examination of the patient by a doctor of any specialty. A qualified description of clinical cases helps to familiarize specialists working in healthcare institutions with the clinical manifestations of pathology.

Keywords: oral mucosa, red border of lips, precancer.

For citation: Lutskaya I.K. Clinical analysis of cases of precancer of the oral mucosa and the red border of the lip. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 93–97 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00394

Введение

Диагностика заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) включает в себя характеристику этиотропного фактора (травматические, бактериальные, грибковые, вирусные), локализацию (глосситы, хейлиты, болезни кожи), симптоматику заболеваний (пузырные и пузырьковые, гиперкератозы, новообразования и т.д.).

К проявлениям, располагающимся ограниченно на СОПР, относятся травматические повреждения, язвенно-некротический стоматит Венсана. Самостоятельно могут обнаруживаться признаки общих заболеваний или их осложнений (хронический рецидивирующей герпетический стоматит, кандидоз, кожные болезни: плоский лишай, многоформная эритема, пузырчатка).

У значительного числа пациентов элементы поражения в полости рта являются следствием патологических процессов в организме, не будучи обязательными или специфичными симптомами основного заболевания [1, 2]. Это проявления на слизистой оболочке (СО) заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, аллергических реакций, неврогенных и

эндокринных расстройств (глоссит, глоссодиния, пузырный синдром и др.).

Высыпания элементов поражения на СО бывают при системных заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы, серьезно нарушающих гомеостаз (детские инфекции, лучевая болезнь, инфаркт миокарда). Иногда пациенты, обратившиеся к стоматологу, являются потенциальным источником заразных болезней: СПИД, сифилис, туберкулез [3, 4].

В практике не только стоматолога, но и врача любой специальности отдельного рассмотрения и особого внимания требуют заболевания, отличающиеся высокой склонностью к малигнизации. Они могут характеризоваться отсутствием достоверных признаков злокачественной опухоли, однако наличие неблагоприятного фона способствует опасному перерождению очага поражения. При выраженности элементов и доступности их обследования любой медицинский работник может выявить высокий риск развития патологии и адресовать пациента к нужному специалисту (на первом этапе это стоматолог) [4, 5].

Цель – повысить эффективность ранней диагностики при манифестных проявлениях предраковых заболеваний, имеющих высокий риск малигнизации.

Материал и методы

Проведен анализ результатов консультативного приема пациентов и клинического наблюдения случаев факультативного и облигатного предрака. Обследование производилось в соответствии с рекомендациями экспертов Всемирной организации здравоохранения и клиническими протоколами. Практически все больные консультировались у смежных специалистов. Цитологические, гистологические исследования тканей, а также общие биохимические и клинические анализы крови осуществлялись в специализированных лабораториях. Во многих случаях собирался консилиум для выбора тактики ведения сложного пациента.

Результаты исследования приводятся в виде конкретных клинических ситуаций и основной характеристики заболеваний.

Клинический случай 1

Пациент Н. 72 лет был направлен на консультацию по поводу существенных изменений СОПР, которые случайно обнаружили родственники мужчины. Жалобы сводились к неприятным ощущениям и болезненности языка во время приема пищи. Во время обычного осмотра определялись различные очаги поражения на языке. Типичный рисунок, локализация участков гиперкератоза и эрозивная поверхность служили основанием для постановки диагноза «эрозивная форма плоского лишая».

Особое внимание стоматолога привлекал элемент поражения в виде красного пятна с четкими границами и бархатистой поверхностью, занимающего боковую поверхность задней трети языка слева (рис. 1). Субъективные ощущения у пациента отсутствуют. Проведен консилиум с участием терапевта и хирурга-стоматолога, а также онколога. На основании клинических проявлений и результатов гистологического исследования (в шиповидном слое обнаруживаются гигантские клетки со скоплением ядер в виде комков, так называемые «чудовищные» клетки) был выставлен диагноз «болезнь Боуэна». Пациент продолжил лечение в отделении «Голова-шея» специализированного онкологического учреждения с дальнейшим диспансерным наблюдением.

Болезнь Боуэна обладает высокой потенциальной опасностью малигнизации, поскольку гистологически имеет картину *cancer in situ* (интраэпителиальный рак без инвазивного роста). Обычным расположением элементов поражения являются задние отделы СО: небные дужки, корень языка. Описаны клинические проявления на СО щек, боковой поверхности языка, мягком небе. Может выявляться один, реже два-три участка измененной СО. Жалобы могут определяться как дискомфорт, шероховатость, слабо выраженный зуд.

Заболевание начинается с образования ограниченного участка гиперемии, узелкового или пятнистого.

Рис. 1. Болезнь Боуэна.

Fig.1. Bowen's disease



Характерным признаком является некоторая бархатистость поверхности в виде мелких сосочковых разрастаний. Иногда небольшой очаг гиперемии покрывается чешуйками, напоминая по внешнему виду лейкоплакию или плоский лишай. Далее характерны появление участков гиперкератоза, склонность к развитию эрозий, образованию узелков и слиянием их в бляшки. При длительном течении заболевания наблюдается атрофия участка СО, который как бы западает.

Окончательный диагноз выставляется на основании гистологической картины: гигантские клетки со скоплением ядер в виде комков, так называемые «чудовищные» клетки, располагаются в шиповидном слое.

Неблагоприятный прогноз обусловлен быстрым развитием очагов поражения, что в течение 2–4 мес приводит к инвазивному росту без склонности к регрессу.

Лечение болезни Боуэна осуществляется онкологами и заключается в полном иссечении очага поражения, которое включает окружающие здоровые ткани. В отдельных случаях прибегают к близкофокусной рентгенотерапии.

Важнейшим фактором в ранней диагностике является осмотр пациентов врачом любой специальности: очаг обнаруживается при профилактическом осмотре ротовой полости. Таким образом, повышается частота выявляемости облигатного предрака СО.

Клинический случай 2

Пациент А. 45 лет, работающий шахтером, был направлен на консультацию фельдшером шахтного здравпункта по поводу наличия «бородавки», появив-

Рис. 2. Бородавчатый предрак.
Fig. 2. Warty precancer.



шейся несколько недель назад на губе. Жалобы больного незначительны: косметический дефект, некоторый дискомфорт. При осмотре определяется излюбленная локализация очага – красная кайма нижней губы. Элемент поражения расположен вблизи угла рта справа и представляет собой узелок диаметром более 12 мм, значительно выступающий над уровнем губы. Имеет обычный цвет красной каймы. Бугристая поверхность очага покрыта тонкими плотно прикрепленными чешуйками, которые при поскабливании не снимаются. Окружающие ткани не изменены. На кожу элемент поражения не переходит. При пальпации определяется уплотненная консистенция узелка, болезненность отсутствует.

Осуществлялась дифференциальная диагностика с вирусной бородавкой, кератоакантомой, папилломой. Клинически обыкновенная бородавка имеет дольчатое строение, сосочковые разрастания и роговой ободок по периферии. Кератоакантома характеризуется наличием ороговевших клеток, окруженных плотным валиком гиперемированной СО. Папиллома имеет ножку мягкой консистенции. В основе лежит симптоматика заболевания с обязательным выполнением биопсии.

Подтверждением диагноза «бородавчатый предрак» стала характерная гистологическая картина: пролиферация эпителия за счет шиповидного слоя как в направлении к поверхности, так и вглубь СО. Участки гиперкератоза чередуются с паракератозом, обнаруживаются полиморфизм клеток шиповатого слоя, кругло-клеточная инфильтрация соединительной ткани. Назначены дополнительно лабораторное обследование крови, мочи и другие анализы, необходимые для консультирования в специализированном онкологическом учреждении.

Бородавчатый предрак имеет довольно четкую клиническую картину, но требует серьезного внимания, поскольку отличается склонностью к быстрой малигнизации (через 1–2 мес после начала заболевания).

Лечение бородавчатого предрака только хирургическое с полным иссечением очага поражения, гистологи-

Рис. 3. Ограниченный гиперкератоз.
Fig. 3. Circumscribed hyperkeratosis.



ческим исследованием тканей и дальнейшим диспансерным наблюдением (рис. 2).

Поскольку элемент поражения обнаруживается уже при внешнем осмотре, в раннем выявлении бородавчатого предрака значима роль медицинских работников не только с высшим, но и средним медицинским образованием.

Клинический случай 3

Пациент Ш. 59 лет, серьезных жалоб не предъявляет, указывает на косметический дефект в области нижней губы справа и периодическое легкое жжение. Очаг поражения сероватого цвета возвышается, а ближе к углу рта слегка «западает» по сравнению с окружающей неизмененной красной каймой. Не переходит на кожу или зону Клейна. Возвышение очага над уровнем губы связано с напластованием корочек и чешуек. Последние при поскабливании не удаляются (рис. 3). Пальпация безболезненна, уплотнения в основании не определяется, однако ощущается плотная консистенция очага поражения. Поставлен предварительный диагноз «ограниченный предраковый гиперкератоз». Основным признаком служил собственно очаг поражения размером 1,5 см в диаметре полигональной формы со склонностью к образованию чешуек на поверхности.

Дифференцировали клинические проявления с лейкоплакией, плоским лишаем, красной волчанкой. Лейкоплакия характеризуется развитием белесоватого пятна с четкими границами. Плоский лишай отличается папулезной сыпью, белесоватыми полосками, симметричностью поражения, значительной распространенностью. При красной волчанке обнаруживаются воспаление, атрофические рубцы, часто – эрозивные, диффузное поражение красной каймы. Поскольку

Рис. 4. Хейлит Манганотти.
Fig. 4. Manganotti cheilitis.



решающее значение для диагностики озлокачествления имеет гистологическое исследование, биопсия должна осуществляться как можно раньше. Гистологически для ограниченного предракового гиперкератоза характерны ограниченная пролиферация эпителия, выраженный гиперкератоз, дискомплексация и полиморфизм клеток шиповатого слоя. В соединительной ткани обнаруживается полиморфноклеточная инфильтрация.

Ограниченный предраковый гиперкератоз обладает менее выраженной степенью малигнизации: в стабильной фазе очаг поражения может находиться месяцы, даже годы. Однако усиление процессов ороговения, эрозирование и уплотнение могут обнаруживаться уже спустя короткое время после начала малигнизации. Поэтому в основе лежит гистологическое исследование.

Лечение ограниченного гиперкератоза заключается в хирургическом удалении очага поражения в пределах здоровых тканей. Диспансеризация обязательна.

Клинический случай 4

Пациент О. 57 лет. Жалобы на чувство дискомфорта, пощипывания в области нижней губы. Появился элемент поражения несколько месяцев назад, назначаемое стоматологом лечение приводит к улучшению состояния. При осмотре обнаруживается одиночный очаг поражения с локализацией на красной кайме нижней губы по центру в виде эрозии овальной формы. Поверхность эрозии покрыта тонким слоем эпителия и не проявляет склонности к кровоточивости, однако периодически, со слов больного, имеет ярко-красный цвет. Капли крови появляются при отделении корочек (серозных, кровянистых), которые в виде напластований возникают на поверхности эрозий (рис. 4). Красная кайма губ не изменена. При пальпации не определяется изменений консистенции тканей или болезненности. На основании клинической картины диагностировали хейлит Манганотти.

Дифференцировали с эрозивно-язвенными формами гиперкератозов (лейкоплакии, плоского лишая, красной волчанки), герпетического поражения на стадии

Рис. 5. Эрозия при герпесе.
Fig. 5. Erosion associated with herpes infection.



эрозирования. В основе лежит характерная картина элемента поражения без кровоточивости. Отсутствуют характерные для гиперкератозов папулы, звездчатые рубцы, стойкая гиперемия. В отличие от пузырьковых поражений не определяются обрывки пузырей, специфические клетки. Эрозия при герпетическом стоматите отличается фестончатыми краями в результате слияния пузырьков (рис. 5).

В специализированной лаборатории проведено гистологическое исследование. Диагноз подтверждается на основании обнаружения эпителия, инфильтрированного гистиоцитами, лимфоцитами, лаброцитами, а также изменений в шиповидном слое и соединительной ткани.

Абразивный преинвазивный хейлит Манганотти от других заболеваний данной группы отличается длительным течением, склонностью к регрессу (ремиссиям). Перерождение может наступать через несколько месяцев или лет.

Особенностью клинического течения заболевания является интермиттирующий характер: однажды появившись, эрозия периодически спонтанно эпителизируется, а затем опять появляется на том же месте.

Одиночный очаг поражения (реже их бывает два) может быть овальной или неправильной формы, выглядит как бы полированным. Красная кайма губ не изменена.

Лечение хейлита Манганотти включало общие и местные воздействия. Для приема внутрь назначали

витаминовые средства, стимулирующие процессы регенерации. Местно применяли препараты, обладающие эпителизирующим действием: масляные растворы витаминов А, Е; гель Холисал. (При наличии фоновых воспалительных явлений возможно использование кортикостероидных мазей.) Исключение вредных привычек, раздражающих факторов, санация, рациональная гигиена полости рта – обязательны.

Консервативное лечение хейлита Манганотти при отсутствии признаков перерождения и положительном эффекте медикаментозного воздействия (наступлении стойкой ремиссии) может продолжаться 2–3 мес.

Частое рецидивирование, нарастание клиники, появление малейших признаков малигнизации служат показанием для хирургического лечения (удаление очага поражения в пределах здоровых тканей) с гистологическим исследованием материала. Диспансерное наблюдение у стоматолога является обязательным, как и рациональная гигиена полости рта.

Заключение и рекомендации

Большинство элементов поражения на СО и красной кайме губ в неблагоприятных условиях могут проявлять склонность к злокачественному перерождению. Максимально высоким риском малигнизации обла-

дают собственно самостоятельные предраковые заболевания, такие как болезнь Боуэна, бородавчатый предрак, ограниченный гиперкератоз, в меньшей степени хейлит Манганотти. Доступная для обзора область поражения и выраженная клиническая картина предполагают возможность раннего обнаружения элементов высыпания медицинскими работниками любой специальности. Основными признаками злокачественного перерождения очага поражения могут служить следующие симптомы: резкое изменение клинической картины, а именно ускорение развития гиперплазии или язвы, экзофитный рост или изъязвление опухоли. Следующими сигнальными моментами являются кровоточивость очага поражения, наличие гиперкератоза, инфильтрации и уплотнения в основании. Отсутствие эффекта консервативного лечения в течение 7–10 дней служит основанием для направления больного на консультацию к онкологу или челюстно-лицевому хирургу. Малигнизация подтверждается результатами морфологических исследований, а именно выявлением в материале биопсии атипичных клеток.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Борк К. Болезни слизистой оболочки полости рта и губ. Клиника, диагностика и лечение. Атлас и руководство. Пер. с нем. под ред. В.П. Адашкевича, И.К. Луцкой. М.: Медицинская литература, 2011. Bork K. Diseases of the mucous membrane of the oral cavity and lips. Clinic, diagnosis and treatment. Atlas and guide. Edited by V.P. Adaskevich, I.K. Lutskaia. Moscow: Medical literature, 2011 (in Russian).
2. Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К., Несин А.Ф. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М.: Стоматология, 2001. Danilevsky N.F., Leontyev V.K., Nesin A.F. Diseases of the mucous membrane of the oral cavity and lips. Moscow: Dentistry, 2001 (in Russian).
3. Коваль Н.И., Несин А.Ф., Коваль Е.А. Заболевания губ. Клиническая картина. Диагностика. Дифференциальная диагностика. Лечение. Профилактика. Под ред. А.В. Борисенко. Киев: Медицина, 2013. Koval N.I., Nesin A.F., Koval E.A. Diseases of the lips. Clinical picture. Diagnostics. Differential diagnosis. Treatment. Prevention. Ed. A.V. Borisenko. Kyiv: Medicine, 2013 (in Russian).
4. Луцкая И.К. Заболевания слизистой оболочки полости рта. М.: Медицинская литература, 2014. Lutskaia I.K. Diseases of the oral mucosa. Moscow: Medical literature, 2014 (in Russian).
5. Максимова О.П. Роль препарата «Холисал» в комплексном лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта. *Клиническая стоматология*. 2018;2(86):46-9. Maksimova O.P. The role of the drug "Cholisal" in the complex treatment of periodontal diseases and oral mucosa. *Clinical dentistry*. 2018;2(86):46-9 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Луцкая Ирина Константиновна – д-р мед. наук, проф. каф. терапевтической стоматологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО БГМУ. E-mail: lutskaja@mail.ru

Поступила в редакцию: 20.02.2024

Поступила после рецензирования: 29.02.2024

Принята к публикации: 14.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Irina K. Lutskaia – Dr. Sci. (Med.), Professor, Belarusian State Medical University. E-mail: lutskaja@mail.ru

Received: 20.02.2024

Revised: 29.02.2024

Accepted: 14.03.2024



Клинический случай

Клинический случай ингибиторной формы гемофилии В у ребенка

А.В. Сержкина¹, И.Г. Хмелевская¹, Н.С. Разинькова¹, И.И. Жизневская¹, Т.А. Миненкова¹, Т.В. Феоктистова², М.П. Ивенков^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

²ОБУЗ «Областная детская клиническая больница» комитета здравоохранения Курской области, Курск, Россия

[✉]ivenkovmp@yandex.ru

Аннотация

Гемофилия В – наследственное X-сцепленное рецессивное заболевание, вызванное нарушением плазменного гомеостаза, возникающее вследствие дефицита или отсутствия фактора свертывания IX (FIX). Причиной является мутация гена Xq27, кодирующего FIX. Серьезным осложнением данной патологии является ингибиторная форма, клинически проявляющаяся наличием аллоантител иммуноглобулина G, нейтрализующих экзогенный FIX. В статье описан клинический случай ингибиторной формы гемофилии В у ребенка 12 лет.

Ключевые слова: гемофилия В, ингибиторная форма, дети, гематология.

Для цитирования: Сержкина А.В., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Жизневская И.И., Миненкова Т.А., Феоктистова Т.В., Ивенков М.П. Клинический случай ингибиторной формы гемофилии В у ребенка. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 98–100.

DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00395

Clinical Case

Clinical case of inhibitor form of hemophilia B in a child

Alexandra V. Serezhkina¹, Irina G. Khmelevskaya¹, Natalya S. Razinkova¹, Irina I. Zhiznevskaya¹, Tatyana A. Minenkova¹, Tatyana V. Feoktistova², Maxim P. Ivenkov^{✉1}

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

²Regional Children's Clinical Hospital, Kursk, Russia

[✉]ivenkovmp@yandex.ru

Abstract

Hemophilia B is a hereditary, X-linked recessive disease caused by a violation of plasma homeostasis, resulting from a deficiency or absence of coagulation factor IX (FIX). The cause is a mutation of the Xq27 gene encoding FIX. A serious complication of this pathology is the inhibitory form, clinically manifested by the presence of IgG allo-antibodies neutralizing exogenous FIX. The article describes a clinical case of an inhibitory form of hemophilia B in a 12-year-old child.

Keywords: hemophilia B, inhibitory form, children, hematology.

For citation: Serezhkina A.V., Khmelevskaya I.G., Razinkova N.S., Zhiznevskaya I.I., Minenkova T.A., Feoktistova T.V., Ivenkov M.P. Clinical case of inhibitor form of hemophilia B in a child. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 98–100 (In Russ.). 98–100. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00395

Самое раннее упоминание о гемофилии как о самостоятельной патологии связано с американским врачом J. Otto, описавшем ее в 1803 г. Другим ученым, связавшим свои работы с изучением гемофилии, является J. Нау, который первым отобразил родословную семьи больного гемофилией.

Гемофилия встречается в популяции в соотношении 1:10 тыс. населения, гемофилия В наблюдается лишь в 15–20% от общего числа случаев. Преимущественно данная патология обнаруживается у мужчин, однако в некоторых случаях она встречается и у женщин – при наследовании гена одновременно от матери и от отца либо при болезни Шерешевского–Тернера, когда имеется мутация на одной хромосоме, в то время как на другой ген инактивирован [1].

Ген, кодирующий фактор свертывания IX (FIX), был клонирован в 1982–1983 гг., а его полная последовательность была опубликована в 1985 г., благо-

даря чему появилась возможность отслеживания пораженного аллеля в семьях с гемофилией В и мутаций, ответственных за заболевание. Среди мутаций FIX принято выделять отрицательные (тип I), характеризующиеся параллельным снижением антигена и активности, положительные (тип II), связанные со снижением активности, и редуцированные.

Заболевание проявляется кровоизлияниями и кровоподтеками, возникающими вследствие травмы, иногда продолжающимися в течение длительного времени. После остановки кровотечения оно также может возобновиться. Спонтанные кровоизлияния, как правило, возникают у пациентов с тяжелой или средней степенью тяжести, при которых первые признаки патологии могут выявляться уже на первых годах жизни. При этом легкая степень гемофилии может оставаться невыявленной на протяжении многих лет [2].

В диагностике заболевания важную роль играют жалобы и семейный анамнез (проявления геморрагического синдрома, спонтанно возникающие и длительно продолжающиеся кровотечения, наличие проявлений гемофилии у близких родственников), а также признаки, выявленные в ходе лабораторного исследования (изолированное увеличение активированного частичного тромбопластинового времени при сохранении других показателей в пределах нормальных значений, снижение уровня FIX, ингибиторы к FIX) [1–4].

Одним из серьезнейших осложнений гемофилии является ее ингибиторная форма. Высокоаффинные поликлональные антитела способны нейтрализовать экзогенный FIX, что проявляется отсутствием клинического ответа на стандартную терапию факторами свертывания крови. Ингибиторная гемофилия В встречается при тяжелой форме заболевания у 3–5% пациентов. У половины из них регистрируются тяжелые аллергические реакции и анафилаксия при применении FIX [4, 5].

Учитывая тяжелое состояние и неэффективность специфической заместительной терапии факторами свертывания крови, к лечению ингибиторной формы гемофилии В нужно подходить индивидуально и с большой осторожностью. В выборе тактики лечения стоит отталкиваться от титра ингибитора, характера кровотечения и клинического ответа на терапию [6].

В качестве примера мы приводим клинический случай ингибиторной гемофилии В, диагностированной у ребенка 1 года 6 мес.

В гематологический стационар Областной детской клинической больницы комитета здравоохранения Курской области (ОДКБ) поступил ребенок III. с жалобами на межмышечную гематому правого бедра и голени, носовое кровотечение.

Из анамнеза известно, что диагноз гемофилии В установлен в 1 год 6 мес (уровень FIX 1,4%), лечился неоднократно в ОДКБ, наблюдается гематологом ОДКБ. Получает FIX регулярно. С 02.07.2017 получал лечение амбулаторно, но без должного эффекта. В июле 2017 г. госпитализирован по поводу межмышечной гематомы правого бедра и голени, носового кровотечения. Ребенок 30.11.2018 упал на левый бок, через 2–3 дня появились резкие боли в левой бедренной области, в связи с чем при обращении в ОДКБ был госпитализирован в 5-е отделение, где находился с 04.12.2018 по 07.12.2018.

Переведен в связи с острым кровотечением в брюшную полость 07.12.2018 в хирургическое отделение Областной детской больницы №2 (проводилось лечение консервативно), затем был переведен в ОДКБ, где находился с 14.12.2018 по 25.12.2018 по поводу постгеморрагической железодефицитной анемии 1-й степени. Состояние после острой постгеморрагической анемии тяжелой степени. Закрытое повреждение органов брюшной полости. Травматическое повреждение селезенки. Забрюшинная гематома, осложненная малым гемоперитонеумом, малым двусторонним гемотораксом от 07.12.2018. Ушиб мягких тканей левого бедра от

30.11.2018. Вторичная нейропатия левой нижней конечности. С 23.10.2019 по 01.11.2019 – госпитализация по поводу почечного кровотечения. Экзогенно-конституциональное ожирение 2-й степени. Дисметаболическая нефропатия. Данное ухудшение с 22.07.2020, когда во время подъема с дивана оперся на руку. С 25.07.2020 по 28.07.2020 находился в наблюдательном отделении ОДКБ, 28.07.2020 переведен в 5-е отделение.

При осмотре: общее состояние по заболеванию тяжелое. Повышенное питание. Ожирение 1-й степени в 12 лет (индекс массы тела 30,9; рост 172 см, масса тела 91 кг). Кожные покровы смуглые, экхимозы на нижних конечностях единичные не свежие. На левом бедре с медиальной стороны экхимоз свежий диаметром 5–7 см. Левое бедро увеличено в объеме, окружность 58 см, болезненность при пальпации. Температура кожных покровов обычная, нарушение чувствительности при пальпации, функция левой ноги нарушена из-за болевого синдрома. Окружность правого бедра 56 см, болезненность над левым суставом.

Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания в норме. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений в норме. Артериальное давление 140/85 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный, болезненность слева в области *m. iliopsoas*. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Стул оформленный, без патологических примесей, обычного цвета, 1 раз в сутки. Мочеиспускание безболезненное, периодически затруднено, моча светлая. Психоэмоциональный статус: в контакт вступает легко. Психоэмоциональное развитие соответствует возрасту.

Проведено динамическое лабораторное обследование.

В коагулограмме зафиксированы повышенные показатели активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена.

На ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек изменений не отмечалось.

УЗИ органов брюшной полости без видимых изменений.

При УЗИ коленных суставов обнаружены отеки мягких тканей левого бедра, увеличение в объеме.

УЗИ органов гепатобилиарной системы, поджелудочной железы, селезенки выявило эхопризнаки умеренной спленомегалии, добавочную дольку селезенки.

УЗИ мочевой системы – без видимых изменений.

УЗИ коленных суставов, мягких тканей бедра, малого таза и забрюшинного пространства: в малом тазу на уровне края гребня подвздошной кости лоцируется округлой формы гетерогенное по структуре образование размером до 70×60 мм. В забрюшинном пространстве (проекция подвздошно-поясничной области) в латеральном отделе лоцируется скопление анэхогенного содержимого, неоднородного, толщиной до 40 мм.

При компьютерной томографии обнаружены признаки массивного кровоизлияния в большую поясничную и подвздошно-поясничную мышцы слева.

Электрокардиографические показатели в норме.

На основании проведенного обследования поставлен диагноз: D67. Гемофилия В (уровень FIX 1,4%). Ингибиторная форма? Межмышечная гематома левого бедра области *m. iliopsoas*. Гематома малого таза в левой подвздошно-поясничной области. Вторичная нейропатия левого бедра. Постгеморрагическая анемия 2-й степени.

Сопутствующий диагноз: экзогенно-конституциональное ожирение 3-й степени, коэффициент стандартного отклонения индекса массы тела +3,3. Конституциональная высокорослость. Дисметаболическая нефропатия. Правосторонний груднопоясничный сколиоз 1–2-й степени. Вальгусные коленные суставы. Плоскостопие 2-й степени. Хронический тонзиллит компенсированный, стадия ремиссии.

Гемофилия В, осложненная ингибиторной формой, представляет серьезную опасность для жизни паци-

ента. Высокоаффинные поликлональные антитела способны нейтрализовать экзогенный FIX, что проявляется отсутствием клинического ответа на стандартную терапию факторами свертывания крови. При этом значительно повышается риск массивных кровотечений и кровоизлияний.

Ингибиторная гемофилия В имеет неблагоприятный исход. Продолжительность и качество жизни зависит от титра блокирующих антител – ингибиторов и реакции организма на проводимую терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Литература / References

- Dolan G, Benson G, Duffy A et al. Haemophilia B: Where are we now and what does the future hold? *Blood Rev* 2018;32(1):52–60. DOI: 10.1016/j.blre.2017.08.007
- Зозуля Н.И., Чернов В.М., Тарасова И.С., Румянцев А.Г. Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019;(2):48–53. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-48-53
Zozulya N.I., Chernov V.M., Tarasova I.S., Romyantsev A.G. Unresolved issues of providing medical care to patients with an inhibitory form of hemophilia in Russia. *Russian journal of pediatric hematology and oncology*. 2019;(2):48–53. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-48-53 (in Russian).
- Goodeve AC. Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1184–95. DOI: 10.1111/jth.12958
- Santoro C, Quintavalle G, Castaman G et al. Inhibitors in Hemophilia B. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(6):578–89. DOI: 10.1055/s-0038-1660817
- Барламов П.Н., Васильева Э.Р., Голубева М.Е. и др. Приобретенная ингибиторная форма гемофилии. *Клиническая медицина*. 2018;96(4):361–4. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-4-361-364
Barlamov P.N., Vasil'yeva E.R., Golubeva M.Ye. et al. Acquired inhibitory form of hemophilia. *Clinical medicine*. 2018;96(4):361–4. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-4-361-364 (in Russian).
- Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Современные подходы к лечению гемофилии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(3):131–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-131-138
Florinskiy D.B., Zharkov P.A. Modern approaches to the treatment of hemophilia. *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2020;19(3):131–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-131-138 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Серезжкина Александра Владимировна – ассистент каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498

Хмелевская Ирина Григорьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: KhmIG@ya.ru; ORCID: 0000-0002-9159-5702

Разинькова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: nrazin79@ya.ru; ORCID: 0000-0002-6356-9216

Жизневская Ирина Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: irbryanceva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8676-5340

Миненкова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: minenkovata@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5099-4734

Феоктистова Татьяна Васильевна – врач-педиатр отделения гематологии и нефрологии, ОБУЗ ОДКБ. E-mail: cool.feoktistova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0424-0952

Ивенков Максим Петрович – ординатор каф. педиатрии, ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: ivenkovmp@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1441-7929

Поступила в редакцию: 09.01.2024

Поступила после рецензирования: 19.01.2024

Принята к публикации: 01.02.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexandra V. Serezhkina – Assistant, Kursk State Medical University. E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498

Irina G. Khmelevskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor, Kursk State Medical University. E-mail: KhmIG@ya.ru; ORCID: 0000-0002-9159-5702

Natalya S. Razinkova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kursk State Medical University. E-mail: nrazin79@ya.ru; ORCID: 0000-0002-6356-9216

Irina I. Zhiznevskaya – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kursk State Medical University. E-mail: irbryanceva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8676-5340

Tatyana A. Minenkova – Cand. Sci. (Med.), Kursk State Medical University. E-mail: minenkovata@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5099-4734

Tatyana V. Feoktistova – Pediatrician, Regional Children's Clinical Hospital. E-mail: cool.feoktistova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0424-0952

Maxim P. Ivenkov – Resident, Kursk State Medical University. E-mail: ivenkovmp@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1441-7929

Received: 09.01.2024

Revised: 19.01.2024

Accepted: 01.02.2024



Обзор

Инфекционные болезни, передающиеся с молоком: обзор литературы

А.А. Скрябина✉, А.Д. Кладницкая, М.З. Шахмарданов

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉anna.skryabina.85@mail.ru

Аннотация

Молоко представляет собой прекрасную питательную среду, в которой большинство бактерий сапрофитов и патогенных микробов при определенных условиях хорошо растет. Контаминация молочных субстратов микробными патогенами является причиной распространения инфекционных заболеваний не только из группы кишечных инфекций, но и инфекций с множественными механизмами передачи возбудителей. Широкое употребление молока определяет ubicитарность инфекционных болезней, при которых данный продукт может служить фактором передачи возбудителя. С употреблением молока ассоциируется порядка 4% инфекционных болезней в мире. Источниками инфекции выступают, как правило, дойные животные, являющиеся резервуаром возбудителей; факторами, способствующими обсеменению молока патогенными и условно-патогенными возбудителями, являются технологические и санитарно-гигиенические нарушения в производстве, хранении и реализации молочных продуктов. Несмотря на то что путь передачи инфекций с молоком широко распространен, он является самым недооцененным среди остальных кишечных инфекций. На сегодняшний день не существует простых и быстрых тестов для выявления присутствия в молоке таких возбудителей, как *Brucella spp.*, *Coxiella burnetii*, *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter spp.*, изобретение которых могло бы значительно снизить бремя болезней, передающихся с молоком. В настоящем обзоре обсуждаются эпидемиологическая значимость молока и молочных продуктов в распространении инфекционных заболеваний и возможные направления профилактики.

Ключевые слова: молоко, молочные продукты, болезни, передающиеся с молоком, кишечные инфекции, зоонозы.

Для цитирования: Скрябина А.А., Кладницкая А.Д., Шахмарданов М.З. Инфекционные болезни, передающиеся с молоком: обзор литературы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 101–105. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00396

Review

Infectious diseases transmitted with milk: literature review

Anna A. Skryabina✉, Anastasiya D. Kladnitskaya, Murad Z. Shakhmardanov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉anna.skryabina.85@mail.ru

Abstract

Milk is an excellent nutrient medium in which most saprophytic bacteria and pathogenic microbes grow well under certain conditions. Contamination of milk substrates by microbial pathogens is the cause of the spread of infectious diseases not only from the group of intestinal infections, but also infections with multiple mechanisms of pathogen transmission. Widespread consumption of milk determines the ubicitation of infectious diseases, in which this product can serve as a factor of pathogen transmission. About 4% of infectious diseases worldwide are associated with milk consumption. The sources of infection are, as a rule, dairy animals, which are the reservoir of pathogens; the factors contributing to the contamination of milk with pathogenic and opportunistic pathogens are technological and sanitary-hygienic violations in the production, storage and sale of dairy products. Despite the fact that the route of transmission of infections with milk is widespread, it is the most underestimated among other intestinal infections. To date, there are no simple and rapid tests to detect the presence of pathogens such as *Brucella spp.*, *Coxiella burnetii*, *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter spp.* in milk, the invention of which could significantly reduce the burden of milkborne diseases. This review discusses the epidemiologic importance of milk and milk products in the spread of infectious diseases and possible areas of prevention.

Keywords: milk, dairy products, milk-borne diseases, intestinal infections, zoonoses.

For citation: Skryabina A.A., Kladnitskaya A.D., Shakhmardanov M.Z. Infectious diseases transmitted with milk: literature review. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 101–105 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00396

Введение

Молоко занимает уникальное положение среди множества продуктов питания, поскольку является единственной пищей для человека и других млекопитающих на начальном этапе их жизни. Исторически во многих культурах молоко и молочные продукты считались важной частью рациона для взрослых [1]. Существует давняя традиция использования коровьего молока и молочных продуктов в питании человека [2]. Кроме того, молоко может предотвратить многие забо-

левания, связанные с дефицитом питательных веществ, или снизить риск их развития [3].

Хотя обработкой молока человек занимается еще издревле, заболевания, передающиеся через молоко, редко считают широко распространенными и не придают им должного значения. Однако при употреблении непастеризованных молочных продуктов они могут представлять опасность для здоровья из-за возможного заражения патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Будучи богатым белками, липидами и

сахарами, молоко является примером идеальной культуральной среды для различных микроорганизмов. Некоторые из бактерий, содержащихся в молоке (такие как *Lactobacillus spp.* или *Bifidobacterium spp.*), также присутствуют в здоровом желудочно-кишечном тракте человека, способствуя нормальному пищеварению и защищая от других инфекций, в то время как другие бактерии могут быть чрезвычайно вредными для здоровья человека [4]. Эти микроорганизмы могут попадать в молочные продукты от клинически здоровых дойных животных или в результате загрязнения окружающей среды во время сбора и хранения молока [5]. Таким образом, молоко служит средством распространения многих зоонозных заболеваний, которые развиваются у людей в результате употребления сырого или инфицированного молока и представляют серьезную угрозу для здоровья. Например, из 16 зарегистрированных случаев кампилобактериоза у человека, выявленных в США, в 15 случаях было установлено, что заболевшие употребляли сырое молоко. Однако этот высокий уровень заболеваемости был локальным, поскольку произошел в одном из немногих федеральных штатов, где разрешена продажа сырого молока [6].

Вспышки, связанные с употреблением инфицированного молока, в развитых странах происходят в виде спорадических случаев, в то время как в развивающихся странах некоторые заболевания, передающиеся через молоко, являются эндемичными, например, бруцеллез. Из-за такого неравномерного распределения случаев заражения, а также по причине разнообразия патогенов, которые могут передаваться через молоко, установить точный процент заболеваемости не представляется возможным. Наиболее точные данные предоставляет Всемирная организация здравоохранения в своих публикациях по оценке глобального бремени болезней пищевого происхождения, где говорится о том, что потребление молока вызывает 4% всех зоонозных заболеваний пищевого происхождения в мире в странах с низким и средним уровнем дохода [7]. Согласно результатам исследования J. Painter и соавт. (2009 г.) было установлено, что в США каждый год 9,7% летальных исходов вследствие пищевых отравлений приходится на отравления молочными продуктами [8].

Таким образом, молоко является необычным источником инфекции с той точки зрения, что его потребление широко распространено среди всех слоев общества, а возникающие в результате этого заболевания можно предотвратить с помощью минимальных действий. При этом, хотя точную величину бремени болезней, передающихся через молоко, определить невозможно, значимость данного пути передачи на сегодняшний день остается недооцененной.

Цель настоящего обзора – определить эпидемиологическую значимость молока как фактора передачи возбудителей инфекционных заболеваний и возможные пути профилактики передаваемых с молоком инфекций.

Микрофлора молока

Микробиоту сырого молока можно разделить на три условные группы: полезная микрофлора, гнилостная и патогенная микрофлора. Полезная флора молока включает следующие виды бактерий: *Lactococcus*, *Lactobacillus* и *Leuconostoc*. К гнилостной микрофлоре относят *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Serratia* и *Aeromonas*. Эти микроорганизмы психротрофны и способны к жизнедеятельности в молоке даже при низких температурах. К третьей группе (патогенные бактерии) относятся, например, *Brucella melitensis*, *Campylobacter jejuni*, *Coxiella burnetii*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium bovis*, немифоидная *Salmonella*, шига-токсинпродуцирующая *Escherichia coli*. Они могут попасть в молоко на любом этапе от фермы до упаковки. Кроме бактерий, с молоком могут передаваться и вирусы, например возбудители вирусных гастроэнтеритов, вирусы гепатита А и Е, вирус клещевого энцефалита. Иногда патогенами, содержащимися в молоке, могут оказаться *Candida albicans*, *Candida krusei* и *Nocardia asteroides*. Кроме того, попадание частиц почвы в молоко при несоблюдении гигиенических норм производства может привести к заражению гельминтами, например *Taenia solium* и *Ascaris lumbricoides* [7].

Эпидемиологическая значимость молока

Употребление сырого молока, по сравнению с употреблением пастеризованного, в 840 раз чаще становится причиной заболеваний, передаваемых с молоком [9]. Например, *M. bovis* может сохранять жизнеспособность в сыре и йогурте, приготовленных из сырого молока, до 14 дней, а в сливочном масле – до 100 дней, вследствие чего легко передается с молочными продуктами. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, *M. bovis* была причиной около 143 тыс. случаев заболевания и 12,3 тыс. смертей в 2018 г., хотя еще в середине XX в. стало известно, что как быстрая (72°C в течение 15 с), так и медленная (63°C в течение 30 мин) пастеризация приводит к полной гибели этой бактерии [10].

Важное место среди возбудителей болезней, передаваемых с молоком, занимает *B. melitensis*, которая является наиболее распространенным видом бруцелл. Бруцеллез характеризуется полиморфизмом клинических проявлений [11]. Ежегодно в мире выявляется более 500 тыс. новых случаев бруцеллеза на всех континентах [12]. Бруцеллы чаще передаются от коз человеку либо при прямом контакте, либо через молоко инфицированного животного, при этом присутствие бактерий не влияет на внешний вид и вкус молока. Однако этого легко можно избежать, подвергнув молоко пастеризации: *Brucella* может быть уничтожена при температуре 62°C в течение нескольких минут [4].

C. jejuni является одной из наиболее распространенных причин бактериальных желудочно-кишечных инфекций в разных странах мира. В 2011 г. в странах Евросоюза было зарегистрировано 220 209 случаев кампилобактериоза, и причина многих из них – непастеризо-

ванное молоко [13]. Наиболее часто случаются небольшие вспышки, распространяющиеся внутри фермерских семей, что связано с употреблением сырого молока, произведенного на собственной ферме. В случае если такое молоко идет на продажу, возникают вспышки заболевания и за пределом фермерских семей: в частности, несколько таких вспышек кампилобактериоза было зарегистрировано в США.

C. burnetii также является одним из патогенов, передающихся с сырым молоком. Немногочисленная научная литература по *C. burnetii* позволяет предположить, что заболеваемость коксиеллезом также недооценена, а число зарегистрированных случаев не отражает действительность. Подтверждено, что сырое молоко и производные молочные продукты представляют собой потенциальные источники инфекции, в связи с чем следует подчеркнуть необходимость пастеризации молока, особенно на фермах с домашним производством молочных изделий [14].

Кроме того, недавно было опубликовано исследование о первом подтвержденном случае субклинического мастита у дойной коровы, вызванного *Yersinia pseudotuberculosis* [15]. Бактериологическое исследование молока позволило выделить атипичные грамтрицательные палочки, идентифицированные как *Y. pseudotuberculosis*.

В другой недавно опубликованной статье описана зарегистрированная семейная вспышка заражения вирусом клещевого энцефалита [16]. Из анамнеза выяснилось, что ни один из членов семьи укусу клещей не подвергался, однако все они употребляли в пищу сырое козье молоко. Впоследствии вирус клещевого энцефалита был обнаружен в замороженных образцах. Передача вируса клещевого энцефалита через пищевые продукты не считается эпидемиологически значимой, поскольку на нее приходится лишь 1% случаев инфицирования. Однако этот вид передачи может быть недооценен, поскольку данные пациентов из Германии сообщают, что 30–50% пациентов с диагностированным клещевым энцефалитом не помнят укуса клеща, что может указывать на возможную алиментарную передачу у некоторых из них [16].

Вопреки распространенному мнению о том, что заболевания, передающиеся с молоком, могут быть вызваны употреблением только сырого молока, пастеризованное молоко также может стать причиной заражения. Одним из примеров является вспышка, вызванная *Yersinia enterocolitica*, которая находилась в загрязненном пастеризованном молоке, что привело к 109 случаям энтерита в летнем лагере в Пенсильвании [17].

Наиболее распространенным возбудителем, обитающим в пастеризованном молоке, является *L. monocytogenes*. Этот организм способен пережить пастеризацию путем образования биопленок на поверхностях из пластика и нержавеющей стали, которые используются для изготовления оборудования для хранения молока [18]. Было проведено исследование о передаче листериоза через доильные аппараты, которое показало, что тары,

загрязненные в процессе доения, играют важную роль в передаче инфекции. Кроме того, листерии, полученные из коровьего молока, оказались более устойчивы к антибиотикам, чем клинические штаммы.

Примечательным фактом является то, что молодое население в большей степени подвержено риску заражения инфекциями из-за потребления сырого молока ввиду своей убежденности в том, что пастеризация снижает качество молока и его пищевую ценность. Распространенность подобного мнения привела к тому, что доступность непастеризованного молока в последние годы сильно возросла, особенно в развитых странах, что таит в себе опасность и создает условия для большего распространения инфекций, передающихся с молоком [7].

Особый путь передачи инфекций, о котором стоит упомянуть отдельно, связан с банками грудного молока – современным способом обеспечения грудным молоком младенцев, которые по разным причинам не могут получать грудное вскармливание. Такие донорские пункты являются альтернативой искусственному вскармливанию младенцев, поскольку несмотря на то, что все современные смеси являются адаптированными и сбалансированными, они не смогут в полной мере заменить грудное молоко, имеющее ряд неоспоримых преимуществ. Однако доказательная база относительно изменения свойств грудного молока после пастеризации, при его хранении и обработке, отсутствует, при том, что через грудное молоко, как и через любое другое, могут передаваться различные заболевания, например Ку-лихорадка [7].

Профилактика

Профилактика инфекций, передающихся с молоком, предполагает воздействие на все звенья эпидемического процесса: источники инфекции – дойные животные, механизмы и факторы передачи возбудителей – молочные продукты, восприимчивые организмы – люди.

Проведение специфической иммунопрофилактики у дойных животных вакциноуправляемых зоонозных инфекций является основным направлением профилактики заболеваний, при которых фактором передачи выступает молоко. Разработка безопасных вакцин для дойных животных против *C. burnetii*, *M. bovis* и *Staphylococcus aureus* является потенциально эффективной стратегией по решению данной проблемы. Минимизации передачи различных заболеваний через молоко способствовала бы терапия сухостойных коров, т.е. лечение коров в период, когда они не дают молоко. Однако стоит отметить, что антибиотики бесконтрольно используются в качестве кормовых добавок, которые в конечном итоге в неизменном виде попадают в молоко, а соответственно, и в молочные изделия. С момента первого обнаружения антибиотиков в молоке в 1960-х годах их содержание каждый год возрастало. В первую очередь это касается группы β-лактамов антибиотиков, на втором месте находятся цефалоспорины. И учитывая неминуемый рост резистентности к

противомикробным препаратам, антибиотики следует рассматривать как потенциальную угрозу, увеличивающую риск распространения различных инфекций с молоком [7].

Важны превентивные меры для поддержания здоровья дойных животных. Так, например, предотвратить развитие мастита можно с помощью довольно простых мер, таких как использование соответствующих всем гигиеническим нормам доильных аппаратов, санитарная обработка вымени животных до и после дойки, вакцинация против организмов, вызывающих мастит, уменьшение скученности животных на фермах, соблюдение правильного питания и соответствующая гигиена вымени в сухостойный период. Рабочие молочных ферм должны быть ознакомлены с первыми симптомами заболеваний, которые могут передаваться с молоком, у животных [7].

Другим методом борьбы с распространением заболеваний является забой пораженных животных [19]. Несмотря на то что этот подход сопряжен с юридическими и этическими проблемами, несколько стран отважились на подобный эксперимент в отношении бруцеллеза и туберкулеза крупного рогатого скота. Животных обследовали на предмет данных заболеваний, и в случае положительного результата их забивали или отделяли от основного стада. Оказалось, что такой подход эффективно препятствовал распространению инфекций.

Воздействие на второе звено эпидпроцесса предполагает профилактические меры, направленные на ликвидацию патогена в молоке и предупреждение контаминации молочных продуктов на этапах хранения, транспортировки и реализации. Важным правилом является поддержание соответствующей температуры при транспортировке молока в магазины. Его соблюдение

сложно проконтролировать, а кроме того, при длительной транспортировке затруднительно постоянно поддерживать низкую температуру, что также будет приводить к росту патогенной флоры в соответствии с увеличением времени транспортировки. Пастеризация не является абсолютной гарантией безопасности молока для его употребления в пищу, поскольку при нарушении правил процесса микроорганизмы могут остаться в молоке. Однако она все еще является основным и крайне эффективным методом уничтожения патогенных микроорганизмов, содержащихся в молоке.

Фермеры, работники производств, а также потребители должны быть информированы о распространенных заболеваниях, передающихся через молоко, их потенциальных опасностях и стратегиях профилактики. Кипячение молока дома перед употреблением является наиболее экономически эффективной стратегией предотвращения передачи инфекции на уровне потребителя.

Заключение

Болезни, передающиеся с молоком, представляют собой уникальную совокупность инфекций, поражающих все возрастные группы и профессиональные категории людей. Следует обратить должное внимание на этот путь передачи, так как он достаточно широко распространен. При этом данный путь заражения можно легко и эффективно предотвратить при небольшом количестве затрат, тем самым обеспечивая здоровое и безопасное употребление молока и молочных продуктов по всему миру.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Maijala K. Cow milk and human development and well-being. *Livestock Production Science* 2000;65(1-2):1-18. DOI: 10.1016/S0301-6226(00)00194-9
- Haug A, Høstmark AT, Harstad OM. Bovine milk in human nutrition – a review. *Lipids Health Dis* 2007;(6):25. DOI: 10.1186/1476-511X-6-25
- Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):257-65. DOI: 10.1093/ajcn/77.1.257
- Dhanashekar R, Akkinapalli S, Nellutla A. Milk-borne infections. An analysis of their potential effect on the milk industry. *Germs* 2012;2(3):101-9. DOI: 10.1159/germs.2012.1020
- Kumar S, Dahiya S, Yadav A et al. Milk Borne Zoonoses: Public Health Concern: A Review. *Indian Journal Of Health And Wellbeing* 2017;8(9):1079-82.
- Oliver SP, Boor KJ, Murphy SC et al. Food safety hazards associated with consumption of raw milk. *Foodborne Pathog Dis* 2009;6(7):793-806. DOI: 10.1089/fpd.2009.0302
- Kapoor S, Goel AD, Jain V. Milk-borne diseases through the lens of one health. *Front Microbiol* 2023;(14):1041051. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1041051
- Painter JA, Ayers T, Woodruff R et al. Recipes for foodborne outbreaks: a scheme for categorizing and grouping implicated foods. *Foodborne Pathog Dis* 2009;6(10):1259-64. DOI: 10.1089/fpd.2009.0350
- Costard S, Espejo L, Groenendaal H et al. Outbreak-related disease burden associated with consumption of unpasteurized cow's milk and cheese, United States, 2009-2014. *Emerg Infect Dis* 2017;23(6):957-64. DOI: 10.3201/eid2306.151603
- Rónai Z, Eged L. Survival of Tick-Borne Encephalitis Virus in Goat Cheese and Milk. *Food Environ Virol* 2020;12(3):264-8. DOI: 10.1007/s12560-020-09427-z
- Шахмарданов М.З., Никифоров В.В., Терешкин Н.А. и др. Подострый бруцеллез: случай из практики. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2023;28(2):128-33. Shakhmardanov M.Z., Nikiforov V.V., Tereshkin N.A. et al. Subacute brucellosis: a case study. *Epidemiology and infectious diseases*. 2023;28(2):128-33 (in Russian).
- Терешкин Н.А., Чернобровкина Т.Я., Бузова С.В. и др. Трудности дифференциальной диагностики лимфаденопатии при остром бруцеллезе (клинические случаи). *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(4):98-103. Tereshkin N.A., Chernobrovkina T.Ya., Burova S.V. et al. Difficulties in the differential diagnosis of lymphadenopathy in acute brucellosis (clinical cases). *Clinical analysis in general medicine*. 2023;4(4):98-103 (in Russian).
- Revez J, Zhang J, Schott T et al. Genomic variation between Campylobacter jejuni isolates associated with milk-borne-disease outbreaks. *J Clin Microbiol* 2014;52(8):2782-6. DOI: 10.1128/JCM.00931-14
- Rabaza A, Macias-Rioseco M, Fraga M et al. Coxiella burnetii abortion in a dairy farm selling artisanal cheese directly to consumers and review of Q fever as a bovine abortifacient in South America and a human milk-borne disease. *Braz J Microbiol* 2021;52(4):2511-20. DOI: 10.1007/s42770-021-00593-1
- Lorusso A, Addante L, Capozzi L et al. Isolation of Yersinia pseudotuberculosis in bovine mastitis: A potential milk-borne hazard. *Ital J Food Saf* 2021;9(4):8527. DOI: 10.4081/ijfs.2020.8527

16. Mylonaki E, Seiberl M, Jones N et al. Tick-Borne Encephalitis Virus RNA Found in Frozen Goat's Milk in a Family Outbreak. *Int J Mol Sci* 2022;23(19):11632. DOI: 10.3390/ijms231911632
17. Gruber JF, Morris S, Warren KA et al. Yersinia enterocolitica Outbreak Associated with Pasteurized Milk. *Foodborne Pathog Dis* 2021;18(7):448-54. DOI: 10.1089/fpd.2020.2924
18. Skowron K, Wałęcka-Zacharksa E, Grudlewska K et al. Characteristics of *Listeria monocytogenes* Strains Isolated from Milk and Humans and the Possibility of Milk-Borne Strains Transmission. *Pol J Microbiol* 2019;68(3):353-69. DOI: 10.33073/pjm-2019-038
19. Zamri-Saad M, Kamarudin MI. Control of animal brucellosis: The Malaysian experience. *Asian Pac J Trop Med* 2016;9(12):1136-40. DOI: 10.1016/j.apjtm.2016.11.007

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Скрябина Анна Александровна – ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного фак-та, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: anna.skryabina.85@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2098-222X

Кладницкая Анастасия Дмитриевна – студентка 5-го курса лечебного фак-та, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: nastya.kladnitskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4199-0365

Шахмарданов Мурад Зияудинович – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного фак-та, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mur2025@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-3168-2169

Поступила в редакцию: 26.02.2024

Поступила после рецензирования: 05.03.2024

Принята к публикации: 07.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anna A. Skryabina – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: anna.skryabina.85@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2098-222X

Anastasiya D. Kladnitskaya – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nastya.kladnitskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4199-0365

Murad Z. Shakhmardanov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mur2025@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-3168-2169

Received: 26.02.2024

Revised: 05.03.2024

Accepted: 07.03.2024



Обзор

Лекарственная безопасность: в фокусе – долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Возможные побочные эффекты

Д.И. Трухан✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения. Однако в современных клинических рекомендациях отмечается, что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов. В клиническом контексте разумным можно рассматривать использование ИПП в течение более 8 нед у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и более 4 нед – у пациентов с язвенной болезнью или функциональной диспепсией. В отечественной литературе обзоры, посвященные вопросам безопасности ИПП при длительном применении, отсутствуют. В этой связи проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 15.11.2023, показавший, что длительное применение ИПП связано с возможным развитием многочисленных побочных эффектов. В первой публикации были рассмотрены вероятные побочные эффекты при долгосрочном применении ИПП: развитие инфекций, повышенный риск переломов и патология почек. В рамках данного обзора рассмотрены наиболее возможные побочные эффекты, связанные с долгосрочной терапией ИПП: развитие онкологических заболеваний и электролитные нарушения. При наличии показаний к длительному назначению ИПП в соответствии с клиническими рекомендациями (пищевод Барретта, эрозивный эзофагит C/D и ряд других) следует проявлять онконастороженность и проводить мониторинг, направленный на выявление электролитных нарушений.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, лекарственная безопасность, возможные побочные эффекты, рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак печени, гипомагнемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипокалиемия, анемия.

Для цитирования: Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе – долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Возможные побочные эффекты. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 106–112. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00397

Review

Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Possible side effects

Dmitry I. Trukhan✉

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective drugs for the treatment of acid-related diseases. For a long time, PPIs were considered completely safe drugs for both short-term and long-term use. However, modern clinical guidelines note that when prescribing PPIs in large doses for a long period, the possibility of side effects should be taken into account. In a clinical context, a reasonable definition of long-term PPI use would be PPI use for more than 8 weeks in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease and more than 4 weeks in patients with peptic ulcers or functional dyspepsia. There are no reviews in the domestic literature on the safety of PPIs during long-term use. In this regard, a search was conducted in the PubMed and Scopus information databases for publications on the safety of PPI use, including sources up to November 15, 2023, which showed that long-term use of PPIs is associated with the possible development of numerous side effects. The first publication examined the possible side effects of long-term use of PPIs: the development of infections, an increased risk of fractures and kidney pathology. This review examines the most possible side effects associated with long-term PPI therapy: the development of cancer and electrolyte disturbances. If there are indications for long-term use of PPIs in accordance with clinical guidelines (Barrett's esophagus, erosive esophagitis C/D and a number of others), oncological vigilance should be exercised and monitoring aimed at identifying electrolyte disturbances should be carried out.

Keywords: proton pump inhibitors, drug safety, possible side effects, stomach cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, liver cancer, hypomagnesemia, hyponatremia, hypocalcemia, hypokalemia, anemia.

For citation: Trukhan D.I. Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Possible side effects. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 106–112 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00397

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний [1, 2]. В современных клинических рекомендациях отмечается [2], что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов.

В клиническом контексте разумным длительным применением можно рассматривать использование ИПП в течение более 8 нед у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и более 4 нед – у пациентов с язвенной болезнью или функциональной диспепсией [3].

В отечественной литературе обзоры, посвященные вопросам безопасности ИПП при длительном применении, отсутствуют. В этой связи проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 15.11.2023, показавший, что длительное применение ИПП связано с возможным развитием многочисленных побочных эффектов. В первой публикации были рассмотрены вероятные побочные эффекты при долгосрочном применении ИПП: развитие инфекций, повышенный риск переломов и патология почек [4]. Рассмотрим теперь возможные побочные эффекты, связанные с долгосрочной терапией ИПП.

Онкологические заболевания

Длительное применение ИПП может увеличить заболеваемость раком, включая рак желудка, рак поджелудочной железы (РПЖ), колоректальный рак и рак печени. Общий обзор 21 метаанализа 65 обсервационных исследований (10 типов рака с участием 6,8 млн человек) пришел к выводу, что у применяющих ИПП был значительно более высокий риск развития злокачественных новообразований, таких как рак желудка (отношение шансов – ОШ 2,07, 95% доверительный интервал – ДИ 1,30–3,29), РПЖ (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,23–2,44), колоректальный рак (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,26–2,67) и рак печени (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,27–2,54). Кроме того, использование ИПП не было связано с раком пищевода и была отмечена связь со снижением риска рака молочной железы (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,50–0,96) [5].

Рак желудка. Существует несколько гипотетических механизмов развития рака желудка, связанного с приемом ИПП. Мощное подавление кислотности с помощью ИПП может возникнуть при раке желудка за счет усиления атрофии желудка, гипергастринемии, энтерохромафиноподобных (ECL) клеток и избыточного бактериального роста [6].

Положительная связь между длительным применением ИПП (≥ 12 мес) и повышенным риском рака желудка была обнаружена путем проведения метаанализа 12 исследований, которые включали рандомизированные контролируемые клинические исследования, 4 исследования «случай–контроль» и 7 когортных исследований [7]. Объединенный коэффициент риска рака желудка составил 1,43 (95% ДИ 1,23–1,66).

Метаанализ, выполненный китайскими учеными (926 386 пациентов), показал, что при длительном приеме ИПП риск развития рака желудка увеличивается в два раза [8]. Сходные данные получены и в другом китайском метаанализе (7 исследований, 943 070 человек): объединенное ОШ составило 2,50 (95% ДИ 1,74–3,85) [9]. В швейцарском метаанализе (5 ретроспективных когортных исследований и 8 исследований «случай–контроль» с участием 1 662 881 человека) отмечен повышенный риск рака желудка у пользователей ИПП (ОШ 1,94, 95% ДИ 1,47–2,56) [10].

В недавнем китайском метаанализе (18 исследований из 20 различных баз данных, в которых приняли уча-

стие 4 348 905 пациентов) в модели случайных эффектов авторы обнаружили повышенный риск рака желудка среди пользователей ИПП (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,43–2,64) [11].

Повышенный риск рака желудка, связанный с приемом ИПП, продемонстрирован и в двух недавних публикациях ученых из Тайваня. В обзоре 13 обсервационных исследований с участием 10 557 участников, больных раком желудка [12], отмечено, что совокупный относительный риск (ОР) развития рака желудка у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,80 (95% ДИ 1,46–2,22, $p < 0,001$). В метаанализе 16 когорт и исследований «случай–контроль» [13] использование ИПП было достоверно связано с развитием рака желудка (ОШ 1,75, 95% ДИ 1,28–2,40). Авторами не было выявлено зависимости риска рака желудка от продолжительности применения ИПП.

В обзоре 42 систематических обзоров с метаанализом [14] сообщалось о статистически значимой связи с применением ИПП рака желудка (ОШ 2,50; 95% ДИ 1,74–3,85; $n=943$ 070) и полипов фундальных желез (ОШ 2,46; 95% ДИ 1,42–4,27; $n=40$ 218). В систематическом обзоре с метаанализом 12 исследований (87 324 пациента) показано [7], что при длительном применении ИПП (≥ 12 мес) повышается риск развития полипов фундальных желез (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,24–1,64).

В чешском проспективном когортном исследовании [15] среди 2723 пациентов у 16,4% выявлены полипы желудка (75% – полипы фундальных желез, 22% – гиперпластические); 60% пациентов принимали ИПП. Риск развития полипов фундальных желез и гиперпластических полипов зависел от длительности применения ИПП и составил соответственно: 2–5 лет – ОШ 2,86, 95% ДИ 2,00–4,11 и ОШ 2,82, 95% ДИ 1,69–4,78; 6–9 лет – ОШ 7,42, 95% ДИ 5,03–11,01 и ОШ 2,32, 95% ДИ 1,05–4,78; ≥ 10 лет – ОШ 14,94, 95% ДИ 10,36–21,80 и ОШ 3,52, 95% ДИ 1,67–7,03. Многомерный анализ подтвердил риск полипов желудка (ОШ 17,16, 95% ДИ 11,35–26,23) в течение более 10 лет применения ИПП.

В аргентинском проспективном исследовании из 1780 пациентов полипы желудка выявлены у 129 (7,2%) пациентов, из них у 77 (4,33%) были полипы фундальных желез [16]. Прием ИПП выявлен у 49 (63,6%) пациентов с полипами и у 264 (15,5%) пациентов без полипов ($p < 0,0001$). Пятьдесят девять (76,7%) пациентов с полипами и 987 (58,1%) без полипов были женщинами ($p < 0,001$). Средний возраст составил $58,91 \pm 11,82$ года у пациентов с полипами и $50,34 \pm 15,04$ года у пациентов без полипов ($p < 0,0001$). Три переменные оставались значимыми в множественной модели: прием ИПП ($p < 0,0001$, ОШ 9,00, 95% ДИ 5,44–14,89); женский пол ($p = 0,0001$, ОШ 2,95, 95% ДИ 1,69–5,15); возраст ($p = 0,001$, ОШ 1,03, 95% ДИ 1,01–1,05). В американском ретроспективном когортном исследовании [17] выявлена связь между длительным применением ИПП (> 48 мес) и развитием полипов фундальных желез (31,9 против 7,5%, $p < 0,001$, ОШ 4,7, 95% ДИ 2,0–12,9).

РПЖ. Увеличение частоты РПЖ при приеме ИПП может быть обусловлено гипергастринемией, избыточным бактериальным ростом вследствие гипохлоргидрии [18].

В общенациональном французском исследовании «случай–контроль» [19] применение ИПП (когда-либо по сравнению с никогда) было связано с повышенным риском РПЖ (скорректированное ОШ 1,05, 95% ДИ 1,01–1,09). В общенациональном шведском когортном исследовании [20] у лиц, принимавших ИПП, риск РПЖ был повышен, как в целом (ОШ 2,22; 95% ДИ 2,12–2,32), так и во всех анализируемых подгруппах, при этом самый высокий риск наблюдался среди пользователей ИПП моложе 40 лет (ОШ 8,90, 95% ДИ 4,26–16,37). Для H₂-гистаминоблокаторов подобной связи не отмечено (ОШ 1,02, 95% ДИ 0,66–1,51). В американском исследовании «случай–контроль» и ретроспективном когортном исследовании [21] в группе РПЖ было 53% принимавших ИПП, а в контрольной группе – 26%. В 12-летнем южнокорейском продольном популяционном исследовании [18] принимавшие ИПП в высоких дозах подвергались более высокому риску РПЖ по сравнению с теми, кто не употреблял ИПП (ОР 1,34; 95% ДИ 1,04–1,72). В тайваньском исследовании «случай–контроль» [22] повышен риск развития РПЖ у принимавших ИПП (1,69, 95% ДИ 1,44–2,05), максимальный риск РПЖ отмечен у пациентов, принимавших ИПП ≥ 150 дней по сравнению с непринимавшими (ОШ 2,22, 95% ДИ 1,68–2,94).

В обзор ученых из Тайваня были включены 11 исследований (8 исследований «случай–контроль» и 3 когортных), в которых сообщалось о 51 629 случаях РПЖ [23]. ИПП были значимо связаны с повышением риска РПЖ на 63% (ОР 1,63, 95% ДИ 1,19–2,22, $p=0,002$). Анализ подгрупп показал, что совокупный ОР для рабепразола и лансопразола составил 4,08 (95% ДИ 0,61–26,92) и 2,25 (95% ДИ 0,83–6,07) соответственно. Метаанализ 7 исследований «случай–контроль» и 3 когортных исследований показал [24], что риск РПЖ был значительно повышен у лиц, принимавших ИПП (ОШ 1,70, 95% ДИ 1,20–2,40, $p=0,003$). В другом метаанализе (1 рандомизированное контролируемое клиническое исследование, 2 когортных исследования, 4 исследования «случай–контроль» и 5 гнездовых исследований «случай–контроль» с участием 700 178 человек, из них – 73 985 случаев РПЖ и 626 193 в контрольной группе) показано, что воздействие ИПП было связано с риском РПЖ (ОШ 1,75, 95% ДИ 1,2–2,72) [25].

Однако в двух метаанализах не обнаружено убедительных доказательств связи РПЖ с применением ИПП [14, 26].

Рак кишечника. Длительное применение ИПП вызывает гипергастринемия, с которой связана пролиферация клеток толстой и прямой кишки, что может быть одним из факторов риска колоректального рака [27]. В экспериментальном японском исследовании [28] показано, что гипергастринемия, связанная с ИПП, активирует Yes-ассоциированный белок (YAP), что в сочетании с изменениями микробиоценоза кишечника и под-

щелачиванием кала может способствовать росту и распространению рака кишечника.

В канадском сравнительном исследовании (1 293 749 и 292 387 принимавших ИПП и H₂-гистаминоблокаторы) [27] повышение риска колоректального рака отмечено при продолжительности приема ИПП 2–4 года (ОР 1,45, 95% ДИ 1,28–1,60) и ≥ 4 лет (ОР 1,60, 95% ДИ 1,42–1,80). В китайском метаанализе [29] 9 обсервационных исследований (3 когортных исследования и 6 исследований «случай–контроль»), в которых приняли участие 1 036 438 участников, продемонстрирована связь между долгосрочным применением ИПП и раком кишечника (объединенное ОШ 1,19, 95% ДИ 1,09–1,31; $p<0,001$), когда кумулятивная продолжительность применения ИПП составила более 5 лет.

Вместе с тем американские ученые [30] отметили отсутствие корреляции между применением ИПП и развитием колоректального рака по результатам трех крупных проспективных когортных исследований.

Рак печени. Гипергастринемия, связанная с ИПП, может увеличить риск гепатоцеллюлярного рака (гепатоцеллюлярной карциномы) [31].

В тайваньском гнездовом исследовании «случай–контроль» (29 473 случая гепатоцеллюлярной карциномы и 294 508 в контрольной группе) скорректированное ОШ для гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с применением ИПП, составило 2,86 (95% ДИ 2,69–3,04) [31]. В американском исследовании ERCHIVES [32] применение ИПП было связано с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ОР 2,01, 95% ДИ 1,50–2,70). Согласно метаанализу 11 исследований (173 894 пациента) [33], среди лиц с хроническими заболеваниями печени, принимавших ИПП, наблюдался повышенный риск гепатоцеллюлярной карциномы (ОР 1,67; 95% ДИ 1,12–2,50).

Однако в обсервационном исследовании [34] и метаанализе [35] не выявлено повышения риска рака кишечника у пациентов, принимавших ИПП.

В рамках рассмотрения проблемы ИПП и рака следует затронуть вопрос лекарственного взаимодействия ИПП у онкологических больных [36]. Длительное подавление кислотности влияет на фармакокинетику лекарств (по крайней мере, во время подавления кислоты) и снижает абсорбцию многих противораковых препаратов молекулярно-направленного действия, которые в основном представляют собой слабые основания с pH-зависимой абсорбцией. ИПП снижают всасывание ингибиторов тирозинкиназы и капецитабина, обуславливают худший прогноз при одновременном приеме с эрлотинибом, gefитинибом и пазопанибом. Также возможны модификация циклинзависимых киназ и снижение эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек в результате изменения микробиома кишечника. Абсорбция и эффективность капецитабина также ухудшаются с отрицательным прогностическим эффектом при лечении рака желудка и толстой кишки [37, 38]. Авторы рекомендуют избегать длительного применения ИПП в процессе лечения больных раком [36–38].

Электролитные нарушения

Длительное использование ИПП было связано с дефицитом микроэлементов: магния, натрия, кальция, калия, железа. Наличие связи подтверждается разрешением электролитных нарушений после прекращения приема ИПП.

Магний. Гипомагниемия (сывороточный магний $Mg^{2+} < 0,7$ ммоль/л), связанная с ИПП, может быть обусловлена рядом различных механизмов, включая нарушение кишечной абсорбции магния за счет снижения растворимости магния в просвете кишечника, повышение pH в просвете кишечника во время приема ИПП, изменения экспрессии и активности ключевых белков-транспортёров и дисбиоза кишечного микробиома [39].

В марте 2011 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) выпустило рекомендации по безопасности, посвященные гипомагниемии, связанной с ИПП. Ученые из Австралии провели перекрестное исследование случаев побочных эффектов, связанных с применением ИПП, о которых сообщалось в FDA в период с 1 ноября 1997 г. по 1 апреля 2012 г. Среди 66 102 пациентов, у которых был выявлен 1 или более побочных эффектов при приеме ИПП, у 1,0% ($n=693$) была гипомагниемия. Средний возраст пациентов, принимавших ИПП с развитием гипомагниемии, составил 64,4 года. Результаты логистической регрессии показали, что по сравнению с эзомепразолом все другие ИПП имели более высокий уровень гипомагниемии, при этом пантопразол имел самый высокий показатель (ОШ 4,3; 95% ДИ 3,3–5,7; $p < 0,001$). Риск гипомагниемии у женщин (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97; $p = 0,016$) был значительно ниже, чем у мужчин. У пожилых пациентов (возраст > 65 лет) был повышен риск гипомагниемии, связанной с ИПП (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,2–1,7; $p < 0,001$). χ^2 -анализ показал сильную связь между гипомагниемией и как гипокальциемией ($p < 0,001$), так и гипокалиемией ($p < 0,001$) [40].

Метаанализ 9 ретроспективных наблюдательных исследований (115 455 пациентов), проведенный южнокорейскими учеными, показал, что использование ИПП может увеличить частоту гипомагниемии (ОШ 1,78, 95% ДИ 1,08–2,92) [41]. В метаанализе 9 обсервационных исследований (три когортных исследования, пять перекрестных исследований и исследование «случай–контроль») с участием 109 798 пациентов, проведенном в Mayo Clinic (США) [42], объединенный ОР гипомагниемии у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,43 (95% ДИ 1,08–1,88).

В метаанализе [43] 16 наблюдательных исследований (13 перекрестных исследований, 2 исследования «случай–контроль» и 1 когортное исследование) обнаружено, что у пациентов, принимающих ИПП, значительно увеличен риск гипомагниемии (объединенное скорректированное ОШ 1,71, 95% ДИ 1,33–2,19; $p < 0,001$). В анализе подгрупп использование высоких доз ИПП было связано с более высокими рисками гипомагниемии по сравнению с использованием низких доз

ИПП (объединенное скорректированное ОШ 2,13; 95% ДИ 1,26–3,59; $p = 0,005$).

В исследовании ученых из США [44] у принимавших ИПП наблюдалась в 1,24 раза (95% ДИ 1,08–1,44) более высокая распространенность гипомагниемии, чем у тех, кто не принимал ИПП.

Ученые из Израиля провели ретроспективный поперечный анализ крупной административной базы данных организаций здравоохранения, включая амбулаторных пациентов [45]. Среди 95 205 человек у 5696 (6,0%) была выявлена гипомагниемия, которая была тяжелой ($< 0,55$ ммоль/л) у 454 (0,5%). Применение ИПП в течение 4 мес чаще наблюдалось при любой гипомагниемии (скорректированное ОШ 1,66; 95% ДИ, 1,55–1,78) и тяжелой гипомагниемии (скорректированное ОШ 3,79; 2,99–4,82). Гипомагниемия оставалась значимо связанной с применением ИПП при использовании в качестве эталона пользователей H₂-гистаминоблокаторов – скорректированное ОШ 1,25 ($p = 0,003$) и 2,65 ($p < 0,001$) для легкой и тяжелой гипомагниемии соответственно.

Аргентинские ученые считают, что гипомагниемии, связанную с ИПП, следует рассматривать потенциально опасным для жизни нежелательным явлением [46]. Авторы провели перекрестное исследование среди стационарных пациентов, чтобы оценить распространенность и связанные с ней факторы гипомагниемии у хронических потребителей ИПП. У 36% пациентов (95% ДИ 30–43) с хроническим применением ИПП при поступлении наблюдалась гипомагниемия. У пациентов с гипомагниемией наблюдались более высокая распространенность хронической болезни почек (18,6% против 8%, $p < 0,05$), более частое использование пероральных добавок магния (20,9% против 8%, $p < 0,05$), использование кортикостероидов (32,6% против 19,3%, $p = 0,06$) и ингибиторов кальциневрина (17,4% против 6,7%, $p < 0,05$). Гипокальциемия чаще встречалась среди пациентов с гипомагниемией (57% против 38,7%, $p < 0,05$). В многомерном анализе гипонатриемия, снижение уровня гематокрита (ОШ 0,93, ДИ 95% 0,88–0,98) и злокачественное поражение костей (ОШ 2,83, ДИ 95% 1,04–7,7) были связаны с гипомагниемией.

Натрий. Гипонатриемия (определяемая как уровень натрия в сыворотке крови < 136 ммоль/л) является наиболее частым нарушением электролитного баланса у госпитализированных пациентов. Некоторые лекарственные средства (например, диуретики, антидепрессанты и противосудорожные средства) считаются установленными причинами бессимптомной или симптоматической гипонатриемии. Однако гипонатриемия иногда может развиваться в ходе лечения препаратами, часто используемыми в повседневной клинической практике (например, новыми антигипертензивными средствами, антибиотиками и ИПП) [47]. В основе гипонатриемии, вызванной ИПП, лежит синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона [48].

Французские ученые [49] установили, что у пациентов, принимавших ИПП более 1 года, повышен риск

развития гипонатриемии (ОШ 4,4, 95% ДИ 1,8–11,1, $p=0,001$).

В японском исследовании [50] у пожилых пациентов уровни натрия в крови в группе пациентов, принимавших ИПП не менее 6 мес, были ниже, чем в контрольной группе, а гипонатриемия встречалась чаще в группе лансопразола, чем в контрольной группе. Через месяц после отмены лансопразола уровень натрия в сыворотке крови значительно увеличился, однако оставался ниже, чем в контрольной группе.

Исследование «случай–контроль» на основе регистров проводилось среди населения Швеции в целом [51]. Пациентов, госпитализированных с основным диагнозом «гипонатриемия» ($n=14\ 359$), сравнивали с соответствующей группой контроля ($n=57\ 383$). Отмечена связь между впервые начатым (<90 дней) применением ИПП и госпитализаций по поводу гипонатриемии по сравнению с контрольной группой. Скорректированные ОШ (95% ДИ) для госпитализаций по поводу гипонатриемии по сравнению с контролем были для впервые начатого применения препаратов: омепразола – 2,67 (2,37–3,01), пантопразола – 2,06 (1,32–3,19), лансопразола – 1,19 (0,72–1,94), эзомепразола – 2,89 (2,21–3,79) и любого ИПП – 2,78 (2,48–3,11).

В следующем регистровом исследовании «случай–контроль» [52] авторы сравнили пациентов, госпитализированных с основным диагнозом «гипонатриемия» ($n=11\ 213$), с пациентами контрольной группы ($n=44\ 801$). Общее скорректированное ОШ между применением ИПП (эзомепразол или омепразол) независимо от продолжительности лечения и госпитализации с основным диагнозом «гипонатриемия» составило 1,23 (95% ДИ 1,15–1,32). Воздействие ИПП было связано с быстрым увеличением риска госпитализации по поводу гипонатриемии с первой недели (ОШ 6,87; 95% ДИ 4,83–9,86). Затем риск постепенно снизился, достигнув на пятой неделе ОШ 1,64 (95% ДИ 0,96–2,75).

Кальций и калий. Согласно анализу более 10 млн отчетов Системы сообщения о нежелательных явлениях FDA (FAERS), электролитные нарушения в значительной степени связаны с применением ИПП [53]. Использование ИПП в течение длительного периода времени может снизить всасывание кальция, что приведет к гипокальциемии. Развитие гипокальциемии (определяемой как общий уровень кальция в сыворотке ниже 2,20 ммоль/л или как уровень ионизированного кальция в сыворотке ниже 1,17 ммоль/л) при приеме ИПП отмечено в ряде исследований и обзоров [53–57].

В ряде публикаций указывается на возможное развитие гипокалиемии при приеме ИПП [58, 59]. В анализе американских ученых у пациентов, получавших ИПП, гипокалиемия встречалась чаще, чем гиперкалиемия [53]. Изменение уровня калия авторы объясняют наличием у пациентов хронической болезни почек, связанной с приемом ИПП [53].

Напротив, в ретроспективном исследовании американских ученых среди лиц, принимавших ИПП, по сравнению с теми, кто не принимал ИПП, наблюдались более высокие уровни калия в сыворотке крови [60].

Железо. Дефицит железа, приводящий к развитию железодефицитной анемии, связанный с применением ИПП, был выявлен в обсервационных исследованиях и многочисленных описаниях клинических случаев. Предполагается участие различных механизмов в развитии железодефицитной анемии при приеме ИПП: мальабсорбция железа на фоне гипохлоргидрии [61]; активация пептидного гормона гепсидина, регулирующего метаболизм железа и блокирующего клеточный экспортер железа дуоденальный ферропортин [62].

Ретроспективное когортное исследование [63] продемонстрировало, что среди пациентов, получавших терапию ИПП в течение года, все гематологические показатели снизились по сравнению с исходным уровнем, включая гемоглобин (–1,9 г/л, $p=0,03$), гематокрит (–0,63%, $p=0,02$) и средний объем эритроцитов (–0,49 %, $p=0,05$).

По данным популяционного исследования «случай–контроль» ($n=26\ 806$), дефицит железа отмечался у пациентов, принимавших ИПП постоянно в течение года (ОШ 3,60, 95% ДИ 3,32–3,91) и периодически (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,44–1,58) по сравнению с пациентами, не принимавшими ИПП [64]. Систематический обзор и метаанализ 14 исследований [65] показал значимую взаимосвязь между использованием ИПП и риском развития железодефицитной анемии (ОР 2,56, 95% ДИ 1,43–4,61, $p<0,00001$).

Заключение

В рамках этого обзора рассмотрены возможные побочные эффекты при долгосрочном применении ИПП – развитие онкологических заболеваний и электролитные нарушения. Риск развития рака желудка и гипомагниемии можно рассматривать в качестве вероятных побочных эффектов длительной терапии ИПП, поскольку наличие их связи с приемом ИПП не отрицается и не подвергается сомнению в последних обзорах [66–69]. В отношении других онкологических заболеваний и электролитных нарушений еще сохраняется неопределенность, поскольку есть публикации, отрицающие наличие их связи с применением ИПП.

В сравнительных исследованиях отмечается, что риск этих же побочных эффектов при использовании H2-гистаминоблокаторов существенно ниже или отсутствует [20, 27, 45, 53].

При наличии показаний к длительному назначению ИПП в соответствии с клиническими рекомендациями (пищевод Барретта, эрозивный эзофагит C/D и ряд других) следует проявлять онконастороженность и проводить мониторинг, направленный на выявление электролитных нарушений.

Статья о вероятных побочных эффектах долгосрочной терапии ИПП была опубликована в прошлом номере (№1, 2024).

Статью о редких побочных эффектах долгосрочной терапии ИПП читайте в следующем номере (№3, 2024).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V. et al. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V. et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70 (in Russian).
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97 (in Russian).
- Naastrop PF, Jarbøl DE, Thompson W et al. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8:e000563. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000563
- Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Вероятные побочные эффекты. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(1):56-64. Trukhan D.I. Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Possible side effects. *Clinical analysis in general medicine*. 2024;5(1):56-64. (in Russian)
- Zhang ML, Fan YX, Meng R et al. Proton pump inhibitors and cancer risk: an umbrella review and meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Oncol* 2022;45:475-85. DOI: 10.1097/COC.0000000000000949
- Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Therap Adv Gastroenterol* 2019;12:1756284819834511. DOI: 10.1177/1756284819834511
- Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW et al. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1706-1719.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.018
- Wan QY, Wu XT, Li N et al. Long-term proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer: a meta-analysis of 926 386 participants. *Gut* 2019;68:762-4. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316416
- Jiang K, Jiang X, Wen Y et al. Relationship between long-term use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a systematic analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1898-905. DOI: 10.1111/jgh.14759
- Segna D, Brusselsaers N, Glaus D et al. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2021;14:17562848211051463. DOI: 10.1177/17562848211051463
- Gao H, Li L, Geng K et al. Use of proton pump inhibitors for the risk of gastric cancer. *Medicine* (Baltimore) 2022;101:e32228. DOI: 10.1097/MD.00000000000032228
- Poly TN, Lin MC, Syed-Abdul S et al. Proton pump inhibitor use and risk of gastric cancer: current evidence from epidemiological studies and critical appraisal. *Cancers* (Basel) 2022;14:3052. DOI: 10.3390/cancers14133052
- Peng TR, Wu TW, Li CH. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2023;28:99-109. DOI: 10.1007/s10147-022-02253-2
- Salvo EM, Ferko NC, Cash SB et al. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54(2):129-43. DOI: 10.1111/apt.16407
- Kroupa R, Pavlik T, Konecny S et al. The association between duration of and indications for proton pump inhibitor use and risk of gastric polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2023;35(8):829-35. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002587
- Zelter A, Fernández JL, Bilder C et al. Fundic gland polyps and association with proton pump inhibitor intake: a prospective study in 1,780 endoscopies. *Dig Dis Sci* 2011;56:1743-8. DOI: 10.1007/s10620-010-1493-x
- Ally MR, Veerappan GR, Maydonovitch CL et al. Chronic proton pump inhibitor therapy associated with increased development of fundic gland polyps. *Dig Dis Sci* 2009;54(12):2617-22. DOI: 10.1007/s10620-009-0993-z
- Hwang IC, Chang J, Park SM. Association between proton pump inhibitor use and the risk of pancreatic cancer: a Korean nationwide cohort study. *PLoS One* 2018;13:e0203918. DOI: 10.1371/journal.pone.0203918
- Lassalle M, Le Tri T, Afchain P et al. Use of proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer: a nationwide case-control study based on the French National Health Data System (SNDS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022;31:662-9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0786
- Brusselsaers N, Sadr-Azodi O, Engstrand L. Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *J Gastroenterol* 2020;55:453-61. DOI: 10.1007/s00535-019-01652-z
- Kearns MD, Boursi B, Yang YX. Proton pump inhibitors on pancreatic cancer risk and survival. *Cancer Epidemiol* 2017;46:80-4. DOI: 10.1016/j.canep.2016.12.006
- Peng YC, Lin CL, Hsu WY et al. Proton pump inhibitor use is associated with risk of pancreatic cancer: a nested case-control study. *Dose Response* 2018;16:1559325818803283. DOI: 10.1177/1559325818803283
- Poly TN, Islam MM, Walther BA et al. Proton pump inhibitors use and the risk of pancreatic cancer: evidence from eleven epidemiological studies, comprising 1.5 million individuals. *Cancers* (Basel) 2022;14:5357. DOI: 10.3390/cancers14215357
- Hong HE, Kim AS, Kim MR et al. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of pancreatic cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancers* (Basel) 2020;12:2220. DOI: 10.3390/cancers12082220
- Alkhashaym N, Almutairi AR, Althagafi A et al. Exposure to proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:327-34. DOI: 10.1080/14740338.2020.1715939
- Laoveeravat P, Thavaraputta S, Vutthikraivit W et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on the risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *QJM* 2020;113:100-7. DOI: 10.1093/qjmed/hcz234
- Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME et al. Proton pump inhibitors and risk of colorectal cancer. *Gut* 2022;71:111-8. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325096
- Sasaki T, Mori S, Kishi S et al. Effect of proton pump inhibitors on colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2020;21:3877. DOI: 10.3390/ijms21113877
- Ma T, Wu M, Jia S, Yang L. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2020;35:2157-69. DOI: 10.1007/s00384-020-03717
- Babic A, Zhang X, Morales-Oyarvide V et al. Acid-suppressive medications and risk of colorectal cancer: results from three large prospective cohort studies. *Br J Cancer* 2020;123:844-51. DOI: 10.1038/s41416-020-0939-y
- Shao YJ, Chan TS, Tsai K, Wu SY. Association between proton pump inhibitors and the risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:460-8. DOI: 10.1111/apt.14835
- Li DK, Yan P, Abou-Samra AB et al. Proton pump inhibitors are associated with accelerated development of cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C infection: results from ERCHIVES. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(2):24658. DOI: 10.1111/apt.14391
- Song HJ, Jiang X, Henry L et al. Proton pump inhibitors and risk of liver cancer and mortality in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76:851-66. DOI: 10.1007/s00228-020-02854-8
- Kim S, Jeong S, Park SJ et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of hepatocellular carcinoma: a Korean nationally representative cohort study. *J Clin Med* 2022;11:2865. DOI: 10.3390/jcm11102865
- Chang TE, Huang YS, Perng CL et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Chin Med Assoc* 2019;82:756-61. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000157
- Raoul JL, Moreau-Bachelard C, Gilibert M et al. Drug-drug interactions with proton pump inhibitors in cancer patients: an underrecognized cause of treatment failure. *ESMO Open*. 2023;8(1):100880. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.100880
- Meriggi F. Controversial link between proton pump inhibitors and anticancer agents: review of the literature. *Tumori* 2022;108(3):204-12. DOI: 10.1177/03008916211025091
- Raoul JL, Edeline J, Simmet V et al. Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors in Cancer Patients: An Opinion Paper. *Cancers* (Basel) 2022;14(5):1156. DOI: 10.3390/cancers14051156

39. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf)* 2022;235(4):e13846. DOI: 10.1111/apha.13846
40. Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann Pharmacother* 2013;47:773-80. DOI: 10.1345/aph.1R556
41. Park CH, Kim EH, Roh YH et al. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e112558. DOI: 10.1371/journal.pone.0112558
42. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail* 2015;37:1237-41. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1057800
43. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17788. DOI: 10.1097/MD.00000000000017788
44. Rooney MR, Bell EJ, Alonso A et al. Proton Pump Inhibitor Use, Hypomagnesemia and Risk of Cardiovascular Diseases: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Clin Gastroenterol* 2021;55(8):677-83. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001420
45. Markovits N, Loebstein R, Halkin H et al. The association of proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the community setting. *J Clin Pharmacol* 2014;54(8):889-95. DOI: 10.1002/jcph.316
46. Recart DA, Ferraris A, Petriglieri CI et al. Prevalence and risk factors of long-term proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: a cross-sectional study in hospitalized patients. *Intern Emerg Med* 2021;16(3):711-7. DOI: 10.1007/s11739-020-02501-1
47. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008;52(1):144-53. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.03.004
48. Qureshi AS, Quadri MA, Javed B. Unusual Neurological Manifestation of Proton Pump Inhibitor: A Case Report of Acute Disseminated Encephalomyelitis and Severe Hyponatremia After Brief Use of Proton Pump Inhibitor. *Cureus* 2021;13(6):e15571. DOI: 10.7759/cureus.15571
49. Paul LP, Martin J, Buon M et al. Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé: l'hyponatremie modérée. *Therapie* 2014;69(2):157-62. DOI: 10.2515/therapie/2014019
50. Goto M, Sakai M. Proton-pump inhibitor use and hyponatremia. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 2023;60(2):153-7. DOI: 10.3143/geriatrics.60.153
51. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J et al. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Eur J Intern Med* 2019;59:65-9. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.08.012
52. Issa I, Skov J, Falhammar H et al. Time-dependent association between omeprazole and esomeprazole and hospitalization due to hyponatremia. *Eur J Clin Pharmacol* 2023;79(1):71-7. DOI: 10.1007/s00228-022-03423-x
53. Makunts T, Cohen IV, Awdishu L, Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep* 2019;9:2282. DOI: 10.1038/s41598-019-39335-7
54. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 2009;27(6):635-42. DOI: 10.1007/s00774-009-0119-x
55. Morris C, Pillans P. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesaemia and hypocalcaemia. *Aust Prescr* 2017;40(2):79-80. DOI: 10.18773/austprescr.2017.019
56. Tagboto S. Severe Electrolyte Disturbances Due to Proton Pump Inhibitor Therapy: An Underrecognized Problem with Potentially Severe Sequelae. *Am J Case Rep* 2022;23:e936893. DOI: 10.12659/AJCR.936893
57. Al Ali HS, Jabbar AS, Neamah NF, Ibrahim NK. Long-Term Use of Omeprazole: Effect on Haematological and Biochemical Parameters. *Acta Med Indones* 2022;54(4):585-94.
58. Negri AL, Valle EE. Hypomagnesaemia/hypokalemia associated with the use of esomeprazole. *Curr Drug Saf* 2011;6:204-6. DOI: 10.2174/157488611797579320
59. Maeda Y, Kojima N, Araki Y et al. Does a proton pump inhibitor cause hypokalemia? *Intern Med* 2011;50(9):1045-50. DOI: 10.2169/intermalmedicine.50.4877
60. Gau JT, Heh V, Acharya U et al. Uses of proton pump inhibitors and serum potassium levels. *Pharmacoevidiol Drug Saf* 2009;18(9):865-71. DOI: 10.1002/pds.1795
61. Boxer M. Iron deficiency anemia from iron malabsorption caused by proton pump inhibitors. *EJHaem* 2020;1:548-51. DOI: 10.1002/jha2.96
62. Hamano H, Niimura T, Horinouchi Y et al. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. *Toxicol Lett* 2020;318:86-91. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.10.016
63. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y et al. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2011;56(8):2349-53. DOI: 10.1007/s10620-011-1589-y
64. Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolokot FH et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med* 2019;285:205-14. DOI: 10.1111/joim.12826
65. Ali MD. Proton pump inhibitors' use and risk of iron deficiency anaemia: a systematic review and meta-analysis. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol* 2023;18:158-66. DOI: 10.2174/2772432817666220307121220
66. Salvo EM, Ferko NC, Cash SB et al. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54(2):129-43. DOI: 10.1111/apt.16407
67. Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol* 2022;59(2):219-25. DOI: 10.1590/S0004-2803.202202000-40
68. Thurber KM, Otto AO, Stricker SL. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am J Health Syst Pharm* 2023;80(8):487-94. DOI: 10.1093/ajhp/zxad009
69. Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J* 2023;59(2):115-27. DOI: 10.4068/cmj.2023.59.2.115

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Поступила в редакцию: 30.11.2023
Поступила после рецензирования: 13.12.2023
Принята к публикации: 21.12.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Dmitry I. Trukhan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Received: 30.11.2023
Revised: 13.12.2023
Accepted: 21.12.2024

12-14 НОЯБРЯ 2024 · МОСКВА

XXVIII

РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС 2024



rosoncoweb.ru





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

WWW.SCARDIO.RU

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



26–28 СЕНТЯБРЯ 2024 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, Д. 64
(КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЭКСПОФОРУМ»)

XV Юбилейный Междисциплинарный
Международный Конгресс

MANAGE PAIN

УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ!



4-6 НОЯБРЯ
2024



г. Москва, Олимпийский проспект, 18/1
(Азимут Сити Отель Олимпик)



**Участие бесплатное, регистрация на конгресс
по QR коду**

Приглашаются неврологи, терапевты, врачи семейной
медицины, психологи, психиатры, анестезиологи,
хирурги, нутрициологи, урологи, гастроэнтерологи,
эндокринологи, гинекологи и врачи других специальностей,
чья профессиональная деятельность связана с изучением,
диагностикой и лечением болевых синдромов.

Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!



Contour™ plus ONE™

КОНТУР™ ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови

- Высокая точность, удобство в использовании¹
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»²
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску³
- Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)

РЕКЛАМА

№ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

*Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.

1. Bailey T.S. et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 736-43.

2. Katz L.B. et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26.

3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10: 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253

