

ISSN 2713-1912
EISSN 2713-1920

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL



УНИВЕРСИТЕТСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
Т 4, № 4, 2022

2022
VOLUME 4
N 4

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2022, Volume 4, N 4

Scientific and practical journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Д.м.н., профессор **Юрий Павлович Успенский**

Заместитель главного редактора

Д.м.н., доцент **Ю.А. Фоминых** (СПб)

Академик РАН, д.м.н., профессор

А.В. Шабров (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

М.М. Галагудза (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

С.В. Орлов (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

А.Н. Суворов (СПб)

Д.м.н., профессор **А.Н. Богданов** (СПб)

Д.м.н., профессор **Д.Ю. Бутко** (СПб)

Д.м.н. **И.В. Вологодина** (СПб)

Д.м.н., профессор **Д.А. Вологжанин** (СПб)

Д.м.н., профессор **В.Р. Гольцов** (СПб)

Д.м.н., профессор **И.А. Горбачева** (СПб)

Д.м.н., профессор **Н.К. Горшунова** (Курск)

Д.м.н., доцент **С.В. Гречаный** (СПб)

Д.м.н., доцент **М.С. Григорович** (Киров)

Д.м.н., доцент **М.М. Гурова** (СПб)

Д.м.н., профессор **С.В. Дударенко** (СПб)

Д.м.н., профессор **Е.И. Ермоленко** (СПб)

Д.м.н., профессор **Л.А. Звенигородская** (Москва)

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Yury Pavlovich Uspenskiy, Prof., MD, PhD

Deputy chief editor

Yu.A. Fominykh, MD, PhD (St. Petersburg)

A.V. Shabrov, Prof., MD, PhD, Academician

of the Academy of Sciences of Russia (St. Petersburg)

M.M. Galagudza, Prof., MD, PhD, Corresponding

member of the Academy of Sciences of Russia

S.V. Orlov, Prof., MD, PhD, Corresponding

member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Suvorov, Prof., MD, PhD, Corresponding

member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Bogdanov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

D.Yu. Butko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.V. Vologdina, MD, PhD (St. Petersburg)

D.A. Vologzhanin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

V.R. Gol'tsov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.A. Gorbacheva, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

N.K. Gorshunova, Prof., MD, PhD (Kursk)

S.V. Grechanyy, MD, PhD (St. Petersburg)

M.S. Grigorovich, MD, PhD (Kirov)

M.M. Gurova, MD, PhD (St. Petersburg)

S.V. Dudarenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

E.I. Ermolenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

L.A. Zvenigorodskaya, Prof., MD, PhD (Moscow)

**Рецензируемый
научно-практический журнал
University therapeutic journal
(Университетский
терапевтический вестник)**

**Основан в 2019 году
в Санкт-Петербурге**

**ISSN 2713-1912
eISSN 2713-1920**

Выпускается 4 раза в год

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 239-р от 25.05.2022).

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г.

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Издатели:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53, Санкт-Петербург, 197371).

Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100; тел./факс: (812) 295-31-55; e-mail: tervestnik@mail.ru

Статьи просьба направлять по адресу: tervestnik@mail.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55. E-mail: tervestnik@mail.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 12.

Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. Заказ 98. Дата выхода 17.10.2022.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «University therapeutic journal» обязательна.

Д.м.н., профессор **А.М. Королюк** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Н.Ю. Коханенко** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Н. Куликов** (СПб)
 Д.б.н., профессор **А.В. Лысенко**
 (Ростов-на-Дону)
 Д.м.н., профессор **В.Н. Марченко** (СПб)
 Д.м.н., профессор **С.Н. Мехтиев** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.Н. Минеев** (СПб)
 Д.м.н., профессор **И.Б. Михайлов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.С. Мякотных** (Екатеринбург)
 Д.м.н., профессор **В.П. Новикова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Г. Обрезан** (СПб)
 Д.м.н., доцент **Я.А. Орлова** (Москва)
 Д.м.н., профессор **М.А. Осадчук** (Москва)
 Д.м.н., профессор **М.Ф. Осипенко** (Новосибирск)
 Д.м.н., доцент **О.А. Осипова** (Белгород)
 Д.м.н., проф. **В.Д. Пасечников** (Ставрополь)
 Д.м.н., профессор **С.В. Петров** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.О. Поздняк** (Казань)
 Д.м.н., профессор **М.О. Ревна** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Р.Г. Сайфутдинов** (Казань)
 Д.м.н., доцент **А.А. Самсонов** (Москва)
 Д.м.н., профессор **Н.Н. Смирнова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Л.Н. Сорокина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Р.И. Стрюк** (Москва)
 Д.м.н., профессор **Г.А. Суслова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.В. Ткачев** (Ростов-на-Дону)
 Д.м.н., профессор **В.И. Трофимов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.В. Тыренко** (СПб)
 Д.м.н., доцент **В.Н. Федорец** (СПб)
 Д.м.н. **И.Е. Хорошилов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Л.П. Хорошинина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Н.Л. Шапорова** (СПб)
 Д.м.н., доцент **М.А. Шевяков** (СПб)
 Д.м.н. **К.А. Шемеровский** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Н. Шишкин** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Ю.В. Шубик** (СПб)
 Д.м.н., доцент **О.Б. Щукина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.С. Эйberman** (Саратов)
 Д.м.н., профессор **Р.Р. Бектаева** (Казахстан)
 Д.м.н., профессор **С.И. Пиманов** (Белоруссия)
 PhD **M. Arumugam** (Дания)
 PhD **M. Baldassare** (Италия)
 Prof., MD, PhD **M. Leja** (Латвия)
 Prof., MD **Y. Niv** (Израиль)
 Prof., MD, PhD **A. Lawson** (Швеция)
 К.м.н., доцент **Н.В. Барышникова** (СПб)
 К.м.н. **А.В. Вовк** (СПб)
 К.м.н. **А.С. Галенко** (СПб)
 К.м.н. **Д.В. Захаров** (СПб)
 К.м.н. **Д.Д. Зотов** (СПб)
 К.м.н. **С.В. Иванов** (СПб)
 К.м.н., доцент **В.А. Исаков** (СПб)

A.M. Korolyuk, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.Yu. Kokhanenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Kulikov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Lysenko, Prof., Dr. of biol. science, PhD
 (Rostov-on-Don)
V.N. Marchenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
S.N. Mekhtiev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Mineev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
I.B. Mikhaylov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.S. Myakotnykh, Prof., MD, PhD (Yekaterinburg)
V.P. Novikova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.G. Obrezan, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.A. Orlova, MD, PhD (Moscow)
M.A. Osadchuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
M.F. Osipenko, Prof., MD, PhD (Novosibirsk)
O.A. Osipova, Prof., MD, PhD (Belgorod)
V.D. Pasechnikov, Prof., MD, PhD (Stavropol)
S.V. Petrov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.O. Pozdnyak, Prof., MD, PhD (Kazan)
M.O. Revnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.G. Sayfutdinov, Prof., MD, PhD (Kazan)
A.A. Samsonov, MD, PhD (Moscow)
N.N. Smirnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
L.N. Sorokina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.I. Stryuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
G.A. Suslova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Tkachev, Prof., MD, PhD (Rostov-on-Don)
V.I. Trofimov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.V. Tyrenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Fedorets, MD, PhD (St. Petersburg)
I.E. Khoroshilov, MD, PhD (St. Petersburg)
L.P. Khoroshinina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.L. Shaporova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
M.A. Shevyakov, MD, PhD (St. Petersburg)
K.A. Shemerovskiy, MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.V. Shubik, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
O.B. Shchukina, MD, PhD (St. Petersburg)
A.S. Eyberman, Prof., MD, PhD (Saratov)
R.R. Bektaeva, Prof., MD, PhD (Kazakhstan)
S.I. Pimanov, MD, PhD (Belarus)
M. Arumugam, PhD (Denmark)
M. Baldassare, PhD (Italy)
M. Leja, PhD (Latvia)
Y. Niv, Prof., MD (Israel)
A. Lawson, Prof., MD, PhD (Sweden)
N.V. Baryshnikova, PhD (St. Petersburg)
A.V. Vovk, PhD (St. Petersburg)
A.S. Galenko, PhD (St. Petersburg)
D.V. Zakharov, PhD (St. Petersburg)
D.D. Zotov, PhD (St. Petersburg)
S.V. Ivanov, PhD (St. Petersburg)
V.A. Isakov, PhD (St. Petersburg)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*В. П. Новикова, А. В. Полунина,
К. А. Кликунова*

Желудочно-кишечные проявления при новой
коронавирусной инфекции. Обзор литературы
и метаанализ..... 5

ОБЗОРЫ

*А. В. Барсуков, Е. В. Борисова,
В. Т. Дыдышко, П. И. Наумкина*

Сердечная недостаточность и уратснижающая
терапия: клинические аспекты.....16

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Т. А. Филатова, Н. Л. Шапорова,
О. В. Дудина, А. Н. Куликов, Е. А. Бручкус,
Д. Н. Виноградова, И. В. Путилова,
И. В. Войдак, А. М. Шапоров*

Остеоартрит суставов кисти: фокус
на возможности инструментальной диагностики... 29

*Ю. П. Успенский, С. В. Иванов,
Ю. А. Фоминых, А. М. Сарана,
Р. О. Древал*

Пероральные препараты месалазина при
язвенном колите: актуальная клиническая
практика.....41

*Г. А. Кухарчик, О. К. Лебедева,
Л. Б. Гайковая*

Особенности моноцитарного ответа при остром
инфаркте миокарда у пациентов с сахарным
диабетом 2-го типа в зависимости от тяжести
поражения коронарного русла..... 48

*Н. В. Барышникова, Р. М. Ниязов,
О. А. Кизимова*

Применение ипидакрина в лечении запоров
у больных с ожирением и сахарным диабетом ... 57

EDITORIAL

*V. P. Novikova, A. V. Polunina,
K. A. Klikunova*

Gastrointestinal manifestations of novel coronavirus
infection. Review and meta-analysis 5

REVIEWS

*A. V. Barsukov, E. V. Borisova,
V. T. Dydyshko, P. I. Naumkina*

Heart failure and urate-lowering therapy: clinical
aspects.....16

ORIGINAL PAPERS

*T. A. Filatova, N. L. Shapорова,
O. V. Dudina, A. N. Kulikov, E. A. Bruchkus,
D. N. Vinogradova, I. V. Putilova,
I. V. Voidak, A. M. Shapоров*

Hand osteoarthritis: focus on instrumental
diagnostic resources..... 29

*Yu. P. Uspenskiy, S. V. Ivanov,
Yu. A. Fominykh, A. M. Sarana,
R. O. Dreval*

Oral mesalazine drugs for ulcerative colitis: current
clinical practice.....41

*G. A. Kukharchik, O. K. Lebedeva,
L. B. Gaikovaya*

Monocytary response during acute myocardial
infarction in patients with type 2 diabetes mellitus
depending on the severity of coronary
atherosclerosis..... 48

*N. V. Baryshnikova, R. M. Niyazov,
O. A. Kizimova*

The use of ipidacrine in the treatment of constipation
in obese and diabetic patients 57

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Д. Д. Зотов, А. В. Сизов,
Н. Я. Дзеранова, Я. В. Соусова*

Стрессовая кардиомиопатия: состояние
проблемы и клиническое наблюдение 64

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

*Ю. А. Фоминых, А. М. Сарана,
К. Н. Наджафова, Н. А. Иманвердиева*

Терапия астении в клинике внутренних
болезней 73

В. Л. Грицинская

Пребиотики: классификация, основные
характеристики и критерии выбора
в педиатрической практике 82

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов..... 90

CLINICAL CASE

*D. D. Zotov, A. V. Sizov,
N. Ya. Dzeranova, I. V. Sousova*

Stress cardiomyopathy: a review of the problem
and clinical case 64

CLINICAL LECTURES

*Yu. A. Fominykh, A. M. Sarana,
K. N. Nadzhafova, N. A. Imanverdiyeva*

Asthenia therapy in the clinic of internal
diseases 73

V. L. Gritsinskaya

Prebiotics: classification, main characteristics
and selection criteria in pediatric practice..... 82

INFORMATION

Rules for authors..... 90

DOI: 10.56871/9141.2022.38.30.001

УДК 578.834.1+616.34-008.87-07+616-036.21+616.211-002.1

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗ

© *Валерия Павловна Новикова, Анна Владимировна Полунина,
Ксения Алексеевна Кликунова*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург,
Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Валерия Павловна Новикова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми; заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии. E-mail: novikova-vp@mail.ru

Поступила: 20.06.2022

Одобрена: 25.08.2022

Принята к печати: 01.09.2022

РЕЗЮМЕ. Новая коронавирусная инфекция, вызванная тяжелым острым респираторным синдромом, коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), возникла в Ухане, провинция Хубэй, в начале декабря 2019 года, далее быстро распространилась по всему Китаю, а затем и по всему миру, переросла в пандемию и продолжает угрожать здоровью людей. Во многих странах были зарегистрированы клинические случаи новой коронавирусной инфекции с проявлениями симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (такие симптомы, как потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, потеря вкуса, боли в животе) при отсутствии симптомов поражения со стороны дыхательных путей, а в фекалиях при этом идентифицирована РНК SARS-CoV-2. По данным разных авторов, частота болей в животе составляет 10–29%, тошноты и рвоты — 10–29%, диареи — от 30 до 50% случаев. Симптомы могут быть связаны с непосредственным действием вируса на кишечный эпителий, ткань поджелудочной железы и связанной с этим ферментативной недостаточностью, развитием дисбиоза. В некоторых исследованиях были описаны многократные случаи обнаружения РНК SARS-CoV-2 в кале пациентов длительно с гастроинтестинальными проявлениями, одновременно у этих же пациентов ПЦР-мазки из зева и носа на SARS-CoV-2 при многократном заборе становились отрицательными, то есть возможна передача инфекции SARS-CoV-2 не только воздушно-капельным путем, но и фекально-оральным. В связи с чем анализ желудочно-кишечных симптомов (их частота и клинические особенности), предшествующих респираторным проявлениям во время COVID-19 или при отсутствии респираторных проявлений, может быть диагностически и эпидемиологически значим для улучшения раннего выявления и лечения новой коронавирусной инфекции. В данной статье представлен метаанализ желудочно-кишечных проявлений при COVID-19. В метаанализе рассматривается вопрос о степени вовлечения желудочно-кишечного тракта при SARS-CoV-2. Эти результаты могут помочь врачам-клиницистам своевременно установить и дифференцировать новую коронавирусную инфекцию. Клинические врачи могут недооценивать значимость проявлений желудочно-кишечных симптомов в практике, что может повлиять на точность постановки диагноза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID; COVID-19; коронавирус; SARS-CoV-2; желудочно-кишечный тракт; поражение.

GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS OF NOVEL CORONAVIRUS INFECTION. REVIEW AND META-ANALYSIS

© *Valeria P. Novikova, Anna V. Polunina, Ksenia A. Klikunova*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Valeria P. Novikova — PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a Course of General Childcare; Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics. E-mail: novikova-vp@mail.ru

Received: 20.06.2022

Revised: 25.08.2022

Accepted: 01.09.2022

SUMMARY. Novel coronavirus infection causing a severe acute respiratory syndrome originated in Wuhan, Hubei province, at the beginning of December 2019. Clinical cases of novel coronavirus infection associated with gastro-intestinal symptoms (like loss of appetite, nausea, vomiting, diarrhea, loss of taste and abdominal pains), but without any symptoms of a respiratory disorder were registered in many countries. However, the fecal test showed RNA of coronavirus. The findings of different investigations show prevalence of abdominal pains being registered in 10–29% cases, nausea and vomiting in 10–29%, and diarrhea from 30 to 50% cases. The symptoms can be due to direct action of the virus to the intestinal epithelial lining, pancreas tissue resulting in enzymatic insufficiency and development of dysbiosis. Some investigations note multiple cases of revealing RNA of coronavirus in fecal test of patients with prolonged gastrointestinal manifestations, at the same time the PCR swab tests from the nasopharynx, which were taken several times, showed negative results to coronavirus in these patients, i.e. coronavirus can be transmitted not only by air, but also by the fecal oral way. The analysis of gastro-intestinal symptoms (their prevalence and clinical peculiarities) followed by respiratory manifestations of COVID-19, or in a case of absence of respiratory symptoms, turn to be diagnostically and epidemiologically significant for early detection and treatment of novel coronavirus infection. Meta-analysis of gastrointestinal manifestations of novel coronavirus infection is presented in this article. The results may help the practitioners to diagnose and differentiate the novel coronavirus infection in due time.

KEY WORDS: COVID; COVID-19; coronavirus; SARS-CoV-2; gastrointestinal tract; involvement.

BACKGROUND

Coronaviruses are positive-stranded RNA viruses family comprising 43 types and affecting human beings, birds and amphibian [1–4]. Their spike glycoproteins resemble the solar crown. SARS-CoV-2 is a beta coronavirus resulting in pandemic COVID-19. The disease caused by novel coronavirus (SARS-CoV-2) mainly affects respiratory system, however gastrointestinal tract can also be affected. The prevalence of abdominal pains is 10–29%, according to different investigations, vomiting and nausea rates are 10–29%, diarrhea varies from 30 to 50% of cases [10]. Despite the pandemic prevalence of severe respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2, features of clinical manifestations, non-standard course of the disease and routes of its transmission seem still unclear. Huge retrospective epidemiological studies in Wuhan have shown that most of novel coronavirus infection cases were accompanied by fever, weakness, dry cough and other symptoms characteristic of pulmonary system involvement [12].

To penetrate a cell angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) receptors are used by SARS-CoV-2 [36, 49]. Angiotensin-converting enzyme

2 receptors are known to be expressed by kidneys, gastrointestinal tract and other tissues as well [18]. Moreover, angiotensin-converting enzyme 2 not only transports neutral amino acids and maintains homeostasis of the intestine but also has other functions besides renin-angiotensin system. The conditions of angiotensin-converting enzyme 2 disturbance in its expression and function potentially activate intestinal dysbacteriosis [2, 6, 9]. Most investigations evidently demonstrate that high expression of (ACE2) in the intestinal tract make small and large intestines highly susceptible to infections by SARS-CoV-2 [14, 17]. This theory has been proved clinically by the biologically informative analysis of COVID-19 case, based on a single-cell transcriptomics which was aimed at revealing ACE2 expressing cell distribution. The recent investigation has shown ACE2 expression is more common in the ileum and the large intestine rather than in the lungs. ACE2 is better absorbed by the ileum and the large intestine enterocytes thus explaining diarrhea in most of COVID-19 patients [19, 44]. Furthermore, ACE2 is revealed in stratified epithelial cells of the esophagus [44]. According to the Human Protein Atlas database the matrix expression of RNA and ACE2 protein

in the intestine is 100 times higher than it is in the lungs [7, 33–35].

Many countries have recorded clinical cases of novel coronavirus infection with the symptoms of gastrointestinal tract (like loss of appetite, nausea, vomiting, diarrhea, loss of taste, abdominal pains) with no symptoms of the respiratory tract involvement [20, 23, 29]. Several COVID-19 cases were revealed SARS-CoV-2 RNA by clinical tests of stool after PCR-negative results taken from the nasopharynx, these cases were registered in China and the USA [11, 32, 39]. Furthermore, positive stool tests in COVID-19 patients are confirmed in 53.42% cases of the hospitalized patients. [41, 43]. Thus, we may conclude gastrointestinal tropism of SARS-CoV-2 [15, 22, 26]. It requires scientific data analysis concerning prevalence of gastrointestinal manifestations of this infectious disease.

MATERIALS AND METHODS

A systematic survey and meta-analysis were carried out according to PRISMA recommendations [27]. The databases from the main publications systems like PubMed and e-Library for the period from 2011 to 2020 were collected. The data were assessed according to the theme, by their title and abstract correspondence by two authors independently. The total search was performed without any limitation, by the language, date, publication status limitations and other characteristic features of the investigation. The articles and/or abstracts contained such terms as “COVID”, “COVID19”, “coronavirus”, “SARS-CoV2”, “gastro-intestinal” and “digestive”. The selection criteria were limited to studies of COVID-19 patients showing the symptoms of the gastro-intestinal tract (nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain) and with those having no symptoms of the gastro-intestinal tract as a comparison group.

As a result, we found 170 articles, each of which was analyzed. Meta-analysis included 30 articles, as each of them corresponded to the requirements of the investigation; representing detailed quantitative data about gastrointestinal symptoms. Meta-analysis included the studies describing individual gastro-intestinal symptoms if they reported the share of cases with the symptom (Table 1).

Statistically the data were processed with MS Excel software and MedCalc programs. All the data were collected in one database and divided into groups. Signs percentage and confidence in-

terval (CI) for the share were calculated afterwards.

RESULTS

60 investigations with 4243 cases were analyzed in a recent meta-analysis of the Chinese groups of scientists. Total prevalence of gastrointestinal symptoms was in 17.6% (CI 95%, 12.3–24.5); 11.8% cases with non-severe form of COVID-19 showed gastrointestinal symptoms (CI 95%, 4.1–29.1), 17.1% cases with severe form of COVID-19 had gastrointestinal symptoms (95%, 6.9–36.7). This meta-analysis showed prevalence of positive RNA SARS-CoV-2 stool results in 48.1% (CI 95%, 38.3257.9); 70.3% of them were with positive virus results (CI 95%, 49.6–85.1), these tests were collected right after negative PCR tests from nasopharynx [5].

The American investigation, included in the current meta-analysis, surveyed 150 COVID-19 hospitalized patients, among them 31 patients (20.6%) had at least one or more gastrointestinal symptoms. These patients were compared with the rest 119 COVID-19 patients having no gastrointestinal symptoms (control group). The average age of the patients was 57.6, and 63.3 in the control group. Statistically significant difference in the concomitant diseases and laboratory data were not noticed. Mortality rate between the study group and control group did not differ (41.9 vs 37.8% $p=0.68$). Statistically significant difference in the secondary outcomes, including the duration of the hospitalized days (7.8 days vs 7.9 days, $p=0.87$) and the artificial ventilation requirement were not noticed (29% vs 26.9%, $p=0.82$). The analysis of the laboratory findings had no statistically significant difference in both study and control groups: average hemoglobin level, leukocytes, lymphocytes and thrombocytes count. Ferritin level was lower in the study group with gastrointestinal symptoms than in the control group, but the result was statistically insignificant ($p=0.61$). The average levels of CRP, creatinine and lactic acid were higher but they were not statistically significant in both groups [31].

In retrospective investigation headed by Chaqun Han, the clinical picture of the COVID-19 patients was most commonly the following: 67 patients were hospitalized with diarrhea, 13 of them (19.4%) developed diarrhea as a first symptom before respiratory disorders; the others developed diarrhea within 10 days after respiratory symptoms. Females developed diarrhea most commonly (44/67, 65.7% vs 71/139, 51.1%, $p=0.048$). Diarrhea lasted from 1 to 14 days,

Table 1

Clinical manifestations of gastrointestinal symptoms in COVID-19 patients

Authors of investigations	Research date	Country	COVID-19 patients, total	COVID-19 patients with gastrointestinal manifestations	Decrease of appetite	Nausea	Vomiting	Diarrhea	Abdominal pains
Lei Zhang and others [46]	2020	China		80	43	17	17	33	
Preethi Ramachandran and others [30]	2020	USA	150	31		6	6	15	3
Tharwat Sulaiman and others [32]	2020	China	254	66		21	15	46	3
Hu Zhang and others [44]	2020	China	505	164	93	27	13	62	17
Xi Jin and others [15]	2020	China	651	74		10	11	53	
Jin-Wei Ai and others [3]	2020	China	142	7	7	4	2	6	6
Valeri Velev and others [34]	2020	Bulgaria	31	14		5	5	4	
Yaru Xiao and others [41]	2020	China	912	90	22	22	15	90	6
Jerome R. Lechien and others [18]	2020	Italy		188	92		39	71	40
Ting Zheng and others [47]	2020	China	1320	192	62		57	107	11
Jitian Li and others [20]	2020	China	655			22	19	33	
Jiangshan Lian and others [21]	2020	China	465				22	36	
Chien-Hsiang Weng and others [39]	2020	USA	105				39	39	
George Cholanckeril and others [5]	2020	USA	207	70			22	22	14
Samson Ferm and others [8]	2020	USA	892	219	105	148	91	177	70
Nirmaljot Kaur and others [16]	2020	China, USA, Germany, Italy, Vietnam, Thailand, Canada, Nepal, Korea	6635		132		343	627	
Antonio Vena and others [36]	2020	Italy	317				14	18	
Fei Xiao and others [40]	2020	China	74					26	
Kui Liu and others [23]	2020	China	137					11	
Wenjie Yang and others [42]	2020	China	149				1	11	
M Liu and others [24]	2020	China	30				9	9	
Wei-Jie Guan and others [37]	2020	China	1099				55	42	
Dawei Wang and others [27]	2020	China	138			14	5	14	3
Lei Pan and others [27]	2020	China	204	103	81		4	35	2
Shihua Luo and others [25]	2020	China	1141	183	180	134	119	68	45

G-Q Qian and others [29]	2020	China	91		23	11	6	21	
Zhenyu Fan and others [7]	2020	China	148				3	6	
Chaoqun Han and others (Digestive only) [13]	2020	China	206	48	31		7	23	2
Chaoqun Han and others. (Digestive + respiratory) [13]	2020	China	206	69	39		17	44	7
Jin-Jin Zhang and others [45]	2020	China	139	55	17	24	7	18	8

Table 2

Number of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms

Gastrointestinal manifestations	COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms			COVID-19 patients without gastrointestinal symptoms			
	Percentage	CI 95%	Number of investigations	Percentage	CI 95%	Number of investigations	
Decrease of appetite	0.5514 815/1478	0.5142–0.5906	13	0.0639 792/12393	0.0595–0.0685	12	
Nausea	0.4230 434/1026	0.3841–0.4647	12	0.0792 464/5862	0.0721–0.0867	14	
Vomiting	0.2691 478/1776	0.2456–0.2944	19	0.0543 921/16956	0.0509–0.0579	27	
Diarrhea	0.5259 934/1776	0.4927–0.5607	19	0.0985 1690/17163	0.0938–0.1033	29	
Abdominal pain	0.1551 237/1528	0.1360–0.1762	15	0.0304 200/6577	0.0263–0.0349	15	

most commonly 5.4 ± 3.1 days. The average daily bowel emptying was 4.3 ± 2.2 (18 was maximum). The COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms rarely complained of the pains and discomfort in the abdomen [14].

204 COVID-19 patients with confirmed diagnosis were investigated by multi-center study. 41.6% patients with gastrointestinal symptoms developed nausea and vomiting, 17.2% COVID-19 patients had diarrhea [28]. One should not neglect that the patients with moderate COVID-19 more commonly developed diarrhea, nausea and vomiting, then the patients with mild case of COVID-19 [45]. The fact that the digestive symptoms are closely associated with the severity of the condition was also confirmed by another investigation carried out in Wuhan [38]. Diarrhea, nausea, vomiting and anorexia were common for the intensive care patients than in those not being admitted to the intensive care unit. Anorexia became a predictor of the severity of the COVID-19 patients condition and a statistically significant symptom.

RESULTS OF META-ANALYSIS

In 30 chosen investigations that we have analyzed clinical manifestations are expressed by such gastrointestinal symptoms as decrease of appetite, nausea, vomiting, diarrhea and abdominal pains in the study group as compared with those having no gastrointestinal symptoms (Table 1, Table 2).

As a result, diarrhea seems to be most common symptom of the gastrointestinal tract. This symptom was noticed in 19 investigations with the total percentage of 0.5259 (CI 95% 0.4927–0.5607). The next symptom is vomiting, which is mentioned in 19 investigations, with 0.2691 percentage (CI 95% 0.4927–0.5607). Abdominal pain was registered in 15 investigations with the percentage of 0.1551 (CI 95% 0.1360–0.1762). Decrease of appetite was mentioned in 13 investigations with percentage of 0.5514 (CI 95% 0.5142–0.5906).

CONCLUSION

The meta-analysis was based on retrospective survey of the currently published research works. It took into account data and material limitations, contradictory results of the investigations concerning the involvement of the gastrointestinal tract involvement accompanying COVID-19 patients. The results of the investigation dealing with the degree of gastrointesti-

nal tract involvement in SARS-CoV-2 cases can help the clinicians make a correct diagnosis and differentiate novel coronavirus infection in due time.

It is necessary to carry out further prospective research work to reveal total involvement of the gastrointestinal tract in novel coronavirus infection, to assess the degree of gastrointestinal influence on the clinical course and clinical outcome of the infectious disease.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Сарана А.М. и др. Особенности течения, лечения и реабилитации новой коронавирусной инфекции у пациентов с метаболическим синдромом. *Педиатр.* 2021; 12(5): 5–25.
2. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65(5): 116–25. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125>.
3. Новикова В.П., Полунина А.В. Состав кишечной микробиоты при COVID-инфекции (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина. Научно-практический журнал.* 2020; 4(77): 81. DOI: 10.47843/2074-9120_2020_4_81.
4. Ai J.W., Zi H., Wang Y. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: An Analysis of Seven Patients in China. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7:308. DOI: 10.3389/fmed.2020.00308. PMID: 32656221; PMCID: PMC7325892.
5. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159(1): 81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251668; PMCID: PMC7194936.
6. Cholankeril G., Podboy A., Aivaliotas V. et al. Association of Digestive Symptoms and Hospitalization in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *medRxiv [Preprint].* 2020 Apr 28: 2020.04.23.20076935. DOI: 10.1101/2020.04.23.20076935. Update in: *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(7): 1129–32. PMID: 32511634; PMCID: PMC7276990.
7. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000; 87(5): E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1. PMID: 10969042.
8. Fan Z., Chen L., Li J. et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(7): 1561–6.

- DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.002. PMID: 32283325; PMCID: PMC7194865.
9. Ferm S., Fisher C., Pakala T. et al. Analysis of Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of SARS-CoV-2 Infection in 892 Patients in Queens, NY. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(10): 2378–9.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.049. PMID: 32497637; PMCID: PMC7263206.
10. Garland V., Kumar A.B., Borum M.L. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of COVID-19: Evolving Recognition and Need for Increased Understanding in Vulnerable Populations. *J Natl Med Assoc.* 2021; 113(2): 142–6. DOI: 10.1016/j.jnma.2020.07.017. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32807512; PMCID: PMC7428705.
11. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology.* 2020; 158(6): 1518–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32142785; PMCID: PMC7130192.
12. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
13. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203(2): 631–7. DOI: 10.1002/path.1570. PMID: 15141377; PMCID: PMC7167720.
14. Han C., Duan C., Zhang S. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(6): 916–23. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000664. PMID: 32301761; PMCID: PMC7172493.
15. Hung I.F., Cheng V.C., Wu A.K. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 1550–7. DOI: 10.3201/eid1009.040058.
16. Jin X., Lian J.S., Hu J.H. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020; 69(6): 1002–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926. PMID: 32213556; PMCID: PMC7133387.
17. Kaur N., Gupta I., Singh H. et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 6635 COVID-19 Patients: a Pooled Analysis. *SN Compr Clin Med.* 2020; 2(8): 1048–52. DOI: 10.1007/s42399-020-00393-y. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32838160; PMCID: PMC7343407.
18. Kowalczyk S., Bröer A., Tietze N. et al. A protein complex in the brush-border membrane explains a Hartnup disorder allele. *FASEB J.* 2008; 22(8): 2880–7. DOI: 10.1096/fj.08-107300. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18424768.
19. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Cabaraux P. et al. Features of Mild-to-Moderate COVID-19 Patients With Dysphonia. *J Voice.* 2022; 36(2): 249–55. DOI: 10.1016/j.jvoice.2020.05.012. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32600873; PMCID: PMC7269945.
20. Leung W.K., To K.F., Chan P.K. et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003; 125(4): 1011–7. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0. PMID: 14517783; PMCID: PMC7126982.
21. Li J., Chen Z., Nie Y. et al. Identification of Symptoms Prognostic of COVID-19 Severity: Multivariate Data Analysis of a Case Series in Henan Province. *J Med Internet Res.* 2020; 22(6): e19636. DOI: 10.2196/19636. PMID: 32544071; PMCID: PMC7332230.
22. Lian J., Jin X., Hao S. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 465 hospitalized cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from Zhejiang province in China. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020; 14(5): 564–74. DOI: 10.1111/irv.12758. Epub 2020 May 19. PMID: 32397011; PMCID: PMC7273099.
23. Liang W., Feng Z., Rao S. et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut.* 2020; 69(6): 1141–3. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320832. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32102928.
24. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(9): 1025–31. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744. PMID: 32044814; PMCID: PMC7147277.
25. Liu M., He P., Liu H.G. et al. Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43(3): 209–14. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.isn.1001-0939.2020.03.014. PMID: 32164090.
26. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(7): 1636–7. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.043. PMID: 32205220; PMCID: PMC7154217.
27. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med.* 2009; 3(3): e123–30. Epub 2009 Jul 21. PMID: 21603045; PMCID: PMC3090117.
28. Pan L., Mu M., Yang P. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multi-center Study. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(5): 766–73. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620. PMID: 32287140; PMCID: PMC7172492.
29. Ping A., Hongbin C., Xiaoda J. et al. Clinical features of 2019 novel coronavirus pneumonia presented gastrointestinal symptoms but without fever onset. *Pre-*

- prints with The Lancet. 2020; https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3532530.
30. Qian G.Q., Yang N.B., Ding F. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM*. 2020; 113(7): 474–81. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa089. PMID: 32181807; PMCID: PMC7184349.
 31. Ramachandran P., Onukogu I., Ghanta S. et al. Gastrointestinal Symptoms and Outcomes in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients. *Dig Dis*. 2020; 38(5): 373–9. DOI: 10.1159/000509774. PMID: 32599601; PMCID: PMC7445385.
 32. Rokkas T. Gastrointestinal involvement in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2020; 33(4): 355–65. DOI: 10.20524/aog.2020.0506. PMID: 32624655; PMCID: PMC7315709.
 33. Sulaiman T., Algharawi A.A., Idrees M. et al. The prevalence of gastrointestinal symptoms among patients with COVID-19 and the effect on the severity of the disease. *JGH Open*. 2020;4(6):1162–1166. doi: 10.1002/jgh3.12415. PMID: 33043143; PMCID: PMC7537315.
 34. Uhlen M., Von Feilitzen K., Lindskog C. et al. The human protein atlas. Available at: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue> (accessed 10.06.2022).
 35. Velev V., Popov M., Velikov P. et al. COVID-19 and gastrointestinal injury: a brief systematic review and data from Bulgaria. *Infez Med*. 2020; 28(suppl 1): 37–41. PMID: 32532936.
 36. Vellas C., Delobel P., de Souto Barreto P., Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Health Aging*. 2020; 24(7): 685–91. DOI: 10.1007/s12603-020-1416-2. PMID: 32744561; PMCID: PMC7301052.
 37. Vena A., Giacobbe D.R., Di Biagio A. et al. GECOVID study group. Clinical characteristics, management and in-hospital mortality of patients with coronavirus disease 2019 in Genoa, Italy. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(11): 1537–44. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.049. PMID: 32810610; PMCID: PMC7428680.
 38. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11): 1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA*. 2021; 325(11): 1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.
 39. Wang W., Xu Y., Gao R. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020; 323(18): 1843–4. DOI: 10.1001/jama.2020.3786. PMID: 32159775; PMCID: PMC7066521.
 40. Weng C.H., Saal A., Butt W.W.W., Chan P.A. Characteristics and clinical outcomes of COVID-19 in Hispanic/Latino patients in a community setting: A retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2021; 93(1): 115–7. DOI: 10.1002/jmv.26196. PMID: 32558963; PMCID: PMC7323013.
 41. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; 158(6): 1831–3.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32142773; PMCID: PMC7130181.
 42. Xiao Y., Huang S., Yan L. et al. Clinical characteristics of diarrhea in 90 cases with COVID-19: A descriptive study. *Int Emerg Nurs*. 2020; 52: 100912. DOI: 10.1016/j.ienj.2020.100912. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32827932; PMCID: PMC7414355.
 43. Yang W., Cao Q., Qin L. et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect*. 2020; 80(4): 388–93. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.016. PMID: 32112884; PMCID: PMC7102539.
 44. Zhang H., Kang Z., Gong H. et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: A bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv*. Published online 2020. DOI: 10.1101/2020.01.30.927806.
 45. Zhang H., Liao Y.S., Gong J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) patients with gastrointestinal symptoms: A report of 164 cases. *Dig Liver Dis*. 2020; 52(10): 1076–9. DOI: 10.1016/j.dld.2020.04.034. Epub 2020 May 8. PMID: 32507692; PMCID: PMC7205655.
 46. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020; 75(7): 1730–41. DOI: 10.1111/all.14238. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32077115.
 47. Zhang L., Mei Q., Li L. et al. Analysis of gastrointestinal symptoms in 80 patients with coronavirus disease 2019. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2020; 32(4): 412–6. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200406-00411. PMID: 32527343.
 48. Zheng T., Yang C., Wang H.Y. et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms admitted to Jiangnan Fangcang Shelter Hospital in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020; 92(11): 2735–41. DOI: 10.1002/jmv.26146. PMID: 32510173; PMCID: PMC7300864.
 49. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798): 270–3. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7. PMID: 32015507; PMCID: PMC7095418.

REFERENCES

1. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Sarana A.M. i dr. Oso-
bennosti techeniya, lecheniya i reabilitatsii novoy

- koronavirusnoy infektsii u patsiyentov s metaboli-cheskim sindromom [Features of the course, treatment and rehabilitation of a new coronavirus infection in patients with metabolic syndrome]. *Pediatr.* 2021; 12(5): 5–25. (in Russian).
2. Karpeyeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. i dr. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti diyeticheskoy korrektsii [Microbiota and human diseases: possibilities of dietary correction]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2020; 65(5): 116–25. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125>. (in Russian).
3. Novikova V.P., Polunina A.V. Sostav kishhechnoy mikrobioty pri COVID-infektsii (nauchnyy obzor) [Gut microbiota composition in COVID infection (scientific review)]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. Nauchno-prakticheskiy zhurnal.* 2020; 4(77): 81. DOI: 10.47843/2074-9120_2020_4_81. (in Russian).
4. Ai J.W., Zi H., Wang Y. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: An Analysis of Seven Patients in China. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7:308. DOI: 10.3389/fmed.2020.00308. PMID: 32656221; PMCID: PMC7325892.
5. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159(1): 81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251668; PMCID: PMC7194936.
6. Cholankeril G., Podboy A., Aivaliotas V. et al. Association of Digestive Symptoms and Hospitalization in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *medRxiv [Preprint].* 2020 Apr 28: 2020.04.23.20076935. DOI: 10.1101/2020.04.23.20076935. Update in: *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(7): 1129–32. PMID: 32511634; PMCID: PMC7276990.
7. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000; 87(5): E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1. PMID: 10969042.
8. Fan Z., Chen L., Li J. et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(7): 1561–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.002. PMID: 32283325; PMCID: PMC7194865.
9. Ferm S., Fisher C., Pakala T. et al. Analysis of Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of SARS-CoV-2 Infection in 892 Patients in Queens, NY. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(10): 2378–9.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.049. PMID: 32497637; PMCID: PMC7263206.
10. Garland V., Kumar A.B., Borum M.L. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of COVID-19: Evolving Recognition and Need for Increased Understanding in Vulnerable Populations. *J Natl Med Assoc.* 2021; 113(2): 142–6. DOI: 10.1016/j.jnma.2020.07.017. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32807512; PMCID: PMC7428705.
11. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology.* 2020; 158(6): 1518–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32142785; PMCID: PMC7130192.
12. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
13. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203(2): 631–7. DOI: 10.1002/path.1570. PMID: 15141377; PMCID: PMC7167720.
14. Han C., Duan C., Zhang S. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(6): 916–23. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000664. PMID: 32301761; PMCID: PMC7172493.
15. Hung I.F., Cheng V.C., Wu A.K. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 1550–7. DOI: 10.3201/eid1009.040058.
16. Jin X., Lian J.S., Hu J.H. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020; 69(6): 1002–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926. PMID: 32213556; PMCID: PMC7133387.
17. Kaur N., Gupta I., Singh H. et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 6635 COVID-19 Patients: a Pooled Analysis. *SN Compr Clin Med.* 2020; 2(8): 1048–52. DOI: 10.1007/s42399-020-00393-y. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32838160; PMCID: PMC7343407.
18. Kowalczyk S., Bröer A., Tietze N. et al. A protein complex in the brush-border membrane explains a Hartnup disorder allele. *FASEB J.* 2008; 22(8): 2880–7. DOI: 10.1096/fj.08-107300. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18424768.
19. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Cabaraux P. et al. Features of Mild-to-Moderate COVID-19 Patients With Dysphonia. *J Voice.* 2022; 36(2): 249–55. DOI: 10.1016/j.jvoice.2020.05.012. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32600873; PMCID: PMC7269945.
20. Leung W.K., To K.F., Chan P.K. et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003; 125(4): 1048–52.

- 1011–7. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0. PMID: 14517783; PMCID: PMC7126982.
21. Li J., Chen Z., Nie Y. et al. Identification of Symptoms Prognostic of COVID-19 Severity: Multivariate Data Analysis of a Case Series in Henan Province. *J Med Internet Res.* 2020; 22(6): e19636. DOI: 10.2196/19636. PMID: 32544071; PMCID: PMC7332230.
 22. Lian J., Jin X., Hao S. et al. Epidemiological, clinical, and virological characteristics of 465 hospitalized cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from Zhejiang province in China. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020; 14(5): 564–74. DOI: 10.1111/irv.12758. Epub 2020 May 19. PMID: 32397011; PMCID: PMC7273099.
 23. Liang W., Feng Z., Rao S. et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut.* 2020; 69(6): 1141–3. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320832. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32102928.
 24. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(9): 1025–31. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744. PMID: 32044814; PMCID: PMC7147277.
 25. Liu M., He P., Liu H.G. et al. Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43(3): 209–14. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.isn.1001-0939.2020.03.014. PMID: 32164090.
 26. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(7): 1636–7. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.043. PMID: 32205220; PMCID: PMC7154217.
 27. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med.* 2009; 3(3): e123–30. Epub 2009 Jul 21. PMID: 21603045; PMCID: PMC3090117.
 28. Pan L., Mu M., Yang P. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multi-center Study. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(5): 766–73. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620. PMID: 32287140; PMCID: PMC7172492.
 29. Ping A., Hongbin C., Xiaoda J. et al. Clinical features of 2019 novel coronavirus pneumonia presented gastrointestinal symptoms but without fever onset. Preprints with The Lancet. 2020; https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3532530.
 30. Qian G.Q., Yang N.B., Ding F. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM.* 2020; 113(7): 474–81. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa089. PMID: 32181807; PMCID: PMC7184349.
 31. Ramachandran P., Onukogu I., Ghanta S. et al. Gastrointestinal Symptoms and Outcomes in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients. *Dig Dis.* 2020; 38(5): 373–9. DOI: 10.1159/000509774. PMID: 32599601; PMCID: PMC7445385.
 32. Rokkas T. Gastrointestinal involvement in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2020; 33(4): 355–65. DOI: 10.20524/aog.2020.0506. PMID: 32624655; PMCID: PMC7315709.
 33. Sulaiman T., Algharawi A.A., Idrees M. et al. The prevalence of gastrointestinal symptoms among patients with COVID-19 and the effect on the severity of the disease. *JGH Open.* 2020; 4(6): 1162–1166. doi: 10.1002/jgh3.12415. PMID: 33043143; PMCID: PMC7537315.
 34. Uhlen M., Von Feilitzen K., Lindskog C. et al. The human protein atlas. Available at: <https://www.protein-atlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue> (accessed 10.06.2022).
 35. Velev V., Popov M., Velikov P. et al. COVID-19 and gastrointestinal injury: a brief systematic review and data from Bulgaria. *Infez Med.* 2020; 28(suppl 1): 37–41. PMID: 32532936.
 36. Vellas C., Delobel P., de Souto Barreto P., Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Health Aging.* 2020; 24(7): 685–91. DOI: 10.1007/s12603-020-1416-2. PMID: 32744561; PMCID: PMC7301052.
 37. Vena A., Giacobbe D.R., Di Biagio A. et al. GECOVID study group. Clinical characteristics, management and in-hospital mortality of patients with coronavirus disease 2019 in Genoa, Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(11): 1537–44. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.049. PMID: 32810610; PMCID: PMC7428680.
 38. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11): 1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA.* 2021; 325(11): 1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.
 39. Wang W., Xu Y., Gao R. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020; 323(18): 1843–4. DOI: 10.1001/jama.2020.3786. PMID: 32159775; PMCID: PMC7066521.
 40. Weng C.H., Saal A., Butt W.W.W., Chan P.A. Characteristics and clinical outcomes of COVID-19 in Hispanic/Latino patients in a community setting: A retrospective cohort study. *J Med Virol.* 2021; 93(1): 115–7. DOI: 10.1002/jmv.26196. PMID: 32558963; PMCID: PMC7323013.
 41. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020; 158(6): 1831–3.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32142773; PMCID: PMC7130181.

42. Xiao Y., Huang S., Yan L. et al. Clinical characteristics of diarrhea in 90 cases with COVID-19: A descriptive study. *Int Emerg Nurs.* 2020; 52: 100912. DOI: 10.1016/j.ienj.2020.100912. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32827932; PMCID: PMC7414355.
43. Yang W., Cao Q., Qin L. et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020; 80(4): 388–93. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.016. PMID: 32112884; PMCID: PMC7102539.
44. Zhang H., Kang Z., Gong H. et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: A bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv.* Published online 2020. DOI: 10.1101/2020.01.30.927806
45. Zhang H., Liao Y.S., Gong J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) patients with gastrointestinal symptoms: A report of 164 cases. *Dig Liver Dis.* 2020; 52(10): 1076–9. DOI: 10.1016/j.dld.2020.04.034. Epub 2020 May 8. PMID: 32507692; PMCID: PMC7205655.
46. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020; 75(7): 1730–41. DOI: 10.1111/all.14238. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32077115.
47. Zhang L., Mei Q., Li L. et al. Analysis of gastrointestinal symptoms in 80 patients with coronavirus disease 2019. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2020; 32(4): 412–6. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200406-00411. PMID: 32527343.
48. Zheng T., Yang C., Wang H.Y. et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms admitted to Jiangnan Fangcang Shelter Hospital in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020; 92(11): 2735–41. DOI: 10.1002/jmv.26146. PMID: 32510173; PMCID: PMC7300864.
49. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270–3. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7. PMID: 32015507; PMCID: PMC7095418.

DOI: 10.56871/3999.2022.69.27.002

УДК 612.171.7+616.12-008.46+616.633.857.5+591.149.12+616-092

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© Антон Владимирович Барсуков^{1, 2}, Екатерина Викторовна Борисова¹,
Владислав Тадеевич Дыдышко², Полина Ивановна Наумкина²

¹ Акционерное общество «КардиоКлиника». 196105, Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д. 25

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Контактная информация: Антон Владимирович Барсуков — д.м.н., профессор, заместитель главного врача АО «КардиоКлиника». E-mail: avbarsukov@yandex.ru

Поступила: 01.07.2022

Одобрена: 30.08.2022

Принята к печати: 01.09.2022

РЕЗЮМЕ. Сердечная недостаточность (СН) — широко распространенное заболевание, представляющее глобальную проблему. В этой связи актуальны исследования, направленные на поиск подходов, снижающих риски неблагоприятных событий, ассоциированных с СН. Эксперты солидарны в том, что существует острая потребность в наличии доступных в рутинной клинической практике рентабельных прогностических биомаркеров при СН. В этом обзоре сфокусировано внимание на мочевой кислоте, отражающей состояние пуринового обмена, который нарушается при сердечно-сосудистой патологии. Гиперурикемия не только ассоциирована с увеличением частоты встречаемости СН, но и считается независимым предиктором смертности при острой и хронической СН. Ксантинооксидаза, регулирующая уровень мочевой кислоты в сыворотке, может служить терапевтической целью при СН. В обзоре приведены данные ряда клинических исследований и метаанализов, посвященных применению уратснижающих препаратов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, включая СН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечная недостаточность; мочева кислота; биомаркер; прогноз; уратснижающая терапия.

HEART FAILURE AND URATE-LOWERING THERAPY: CLINICAL ASPECTS

© Anton V. Barsukov^{1, 2}, Ekaterina V. Borisova¹, Vladislav T. Dydyshko²,
Polina I. Naumkina²

¹ KardioKlinika. 196105, Saint-Petersburg, Kuznetsovskaya ul., 25

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6

Contact information: Anton V. Barsukov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Chief Physician of KardioKlinika. E-mail: avbarsukov@yandex.ru

Received: 01.07.2022

Revised: 30.08.2022

Accepted: 01.09.2022

SUMMARY. Heart failure (HF) is a widespread disease that represents a global problem. In this regard, studies aimed at finding approaches that reduce the risks of adverse events associated with HF are relevant. Experts agree that there is an urgent need for cost-effective prognostic biomarkers in heart failure available in routine clinical practice. This review focuses on uric acid, which reflects the state of purine metabolism, which is impaired in cardiovascular pathology.

Hyperuricemia is not only associated with an increased incidence of HF, but is also considered an independent predictor of mortality in acute and chronic HF. Xanthine oxidase, which regulates serum uric acid levels, may serve as a therapeutic target in HF. The review presents data from a number of clinical studies and meta-analyses on the use of urate-lowering drugs in patients with cardiovascular pathology, including heart failure.

KEY WORDS: heart failure; uric acid; biomarker; prognosis; urate-lowering therapy.

В настоящее время сердечная недостаточность (СН) представляет собой глобальную проблему мирового здравоохранения, сопоставимую по масштабам с такими прогностически и социально значимыми заболеваниями, как рак молочной железы у женщин и рак мочевого пузыря у мужчин [35, 49]. Патогенетическая сущность СН состоит в неспособности обеспечить метаболические потребности и перфузию органов и тканей вследствие структурных или функциональных кардиальных аномалий. Более 26 млн человек в мире страдают СН. Частота госпитализаций, обусловленных этим заболеванием, занимает второе место, уступая лишь частоте госпитализаций, связанных с нормальными родами [10]. Крупные популяционные исследования демонстрируют относительно стабильную заболеваемость СН в сочетании с увеличением ее распространенности и незначительным снижением обусловленной СН смертности на фоне современных подходов к лечению [38, 40]. Наблюдаемый рост распространенности при стабильной заболеваемости может объясняться старением населения и улучшением лечения СН [49]. Такие эпидемиологические тенденции неизбежно ассоциированы с увеличением частоты госпитализаций, а, следовательно, и расходов системы здравоохранения. Очевидна потребность во внедрении в реальную клиническую практику серии доступных и эффективных биомаркеров СН. На сегодняшний день в интересах диагностики СН, стратификации риска, прогнозирования течения заболевания достаточно хорошо изучены и широко применяются в клинике натрийуретические пептиды и сердечные тропонины [48]. Относительно недавно стало доступным определение растворимого ST-фактора, экспрессируемого геном 2 (growth STimulation expressed gene 2; ST2), известным также как IL1RL1 или Suppression of Tumorigenicity 2 [44]. Растворимый стимулирующий фактор роста ST2 считается маркером «механического» миокардиального стресса, отражающим фиброз, гипертрофию, ремоделирование сердца [48]. В свете имеющихся данных, мультимаркерный подход

позволяет существенно оптимизировать лечебно-диагностическую стратегию ведения пациента с СН [50].

В последние годы возрос интерес к нарушениям пуринового обмена как фактору сердечно-сосудистого риска и маркеру поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии, атеросклероз-ассоциированных заболеваниях, сердечной недостаточности, сахарном диабете. Несмотря на отсутствие в рекомендательных документах экспертных сообществ официальных позиций по релевантности оценки урикемии при СН, заслуживают внимания данные, полученные в многочисленных клинических исследованиях, отражающие патогенетическую и прогностическую роль мочевой кислоты при этом заболевании [30]. В ранее выполненном собственном исследовании, полученном на выборке из 355 соматически здоровых мужчин в возрасте 30–50 лет, разделенных на 4 группы в зависимости от величины бессимптомной урикемии (от <300 до >420 мкмоль/л), была установлена обратная достоверная линейная зависимость между содержанием в крови мочевой кислоты (МК) и уровнем толерантности к дозированной физической нагрузке на велоэргометре, а также менее значимая прямая связь урикемии с показателем диастолической дисфункции левого желудочка E/e' [2].

Циркулирующая в крови мочевая кислота может отражать активность ксантиноксидазы, ключевого фермента, вовлеченного в продукцию мочевой кислоты в процессе пуринового метаболизма. Усиление последнего, возможно, играет важную роль в патофизиологии СН, приводя к интенсификации оксидативного стресса, апоптоза миоцитов, разобщению механических и энергетических свойств миокарда [12, 31].

Сывороточный уровень МК внесен в некоторые расчетные модели прогнозирования исходов при СН (SENIORS, MFH, Seattle Heart Failure Model) [4, 24, 25]. В отдельных исследованиях было показано, что концентрация мочевой кислоты обладает лучшими свойствами предиктора неблагоприятного исхода

при СН нежелезистый N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT pro-BNP) [43].

ГИПЕРУРИКЕМИЯ ПРИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В недавно опубликованном метаанализе 10 исследований было установлено, что гиперурикемия служит предиктором общей смертности при острой СН (относительное повышение риска составило 43%), а также комбинированной конечной точки, включавшей смерть от любой причины и повторную госпитализацию в связи с СН (относительное повышение риска составило 86%). Авторы этого метаанализа показали, что увеличение сывороточной концентрации мочевой кислоты на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциировано с увеличением общелетального риска на 11% и риска наступления комбинированной конечной точки на 12% [28].

Доказано, что сочетанная оценка урикемии и NT-ProBNP в аспекте краткосрочного прогнозирования исходов у пациентов с острой СН является более полезным подходом, нежели исследование каждого биомаркера по отдельности [43]. В одноцентровом исследовании с участием 300 пациентов с острой СН было обнаружено, что сывороточный уровень мочевой кислоты коррелировал с летальностью в течение последующего года наблюдения, при этом уровень МК > 450 мкмоль/л был ассоциирован с увеличением риска смерти от любой причины на 66% [8].

На основе данных регистра пациентов с острой СН (Acute HEart Failure Database, ANHEAD) F. Malek и соавт. (2012) продемонстрировали, что гиперурикемия и терапия аллопурином сопровождались увеличением госпитальной и постгоспитальной смертности в отдаленном периоде. Вместе с тем авторы показали, что аллопуринол выступил не как причинный фактор летальных исходов, а как их суррогатный идентификатор [34, 59].

Известно о включении повышенного уровня мочевой кислоты сыворотки (>7,2 мг/дл (>428 мкмоль/л)) в шкалу оценки риска повторной госпитализации пациентов с острой СН (Preventing Re-hospitalization with TOLvaptan, Pretol) [54]. В целом очевидно, что сывороточный уровень МК может быть использован в качестве дополнительного независимого биомаркера неблагоприятного прогноза при острой СН.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Около половины пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) как с низкой, так и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) характеризуются повышением сывороточного уровня МК [42]. Метаанализ Н. Huang и соавт. (2014), а также ряд отдельно выполненных исследований констатировали, что в различных популяциях гиперурикемия ассоциирована с увеличением встречаемости ХСН [27, 39, 52]. Так, прирост уровня МК на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) сопровождался увеличением частоты регистрации новых случаев ХСН на 19%. В observational исследовании Framingham Offspring Cohort Study было зафиксировано шестикратное увеличение вероятности верификации ХСН при нахождении уровня МК в диапазоне более 6,3 мг/дл (375 мкмоль/л) по сравнению с уровнем менее 3,4 мг/дл (202 мкмоль/л) [30].

Корреляция между постепенным возрастанием сывороточного уровня МК и встречаемостью ХСН была подтверждена в исследовании AMORIS (с участием 417 734 пациентов), а также в исследовании Cardiovascular Health Study (с участием 5888 пациентов), в котором увеличение концентрации МК на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) было ассоциировано с возрастанием вероятности регистрации новых случаев ХСН на 12% [6, 26].

Значительное количество работ выполнено в гипертензивных популяциях, выступающих в качестве «поставщика» симптомной и бессимптомной гиперурикемии, а также различных фенотипов ХСН, особенно с сохраненной фракцией выброса. Тем не менее среди больных, получающих антигипертензивную терапию (АГТ), доступны противоречивые данные о взаимосвязи между содержанием МК в сыворотке и риском развития ХСН [18, 47]. В исследовании British Regional Heart Study было установлено, что мужчины, получавшие антигипертензивную терапию и имевшие уровень МК > 6,9 мг/дл (>411 мкмоль/л), обладали двукратным повышением риска выявления ХСН по сравнению с пациентами, получавшими АГТ, у которых уровень МК оказался < 5,9 мг/дл (<351 мкмоль/л). Подобная корреляция гиперурикемии и ХСН не наблюдалась среди пациентов, не находившихся на АГТ [57].

В настоящее время широко обсуждается роль урикемии как прогностического предик-

тора сердечно-сосудистых и летальных событий у больных ХСН. В относительно ранних исследованиях (до 2010 г.) корреляция уровня МК и серьезных нежелательных явлений выявлялась редко. В метаанализе L. Tamariz и соавт. (2011) была отмечена линейная зависимость общей летальности от урикемии в диапазоне >7 мг/дл (>417 мкмоль/л) [55]. В упомянутом выше метаанализе Н. Huang и соавт. (2014), включившем 28 исследований, авторы показали наличие достоверной ассоциации между уровнем МК и общей и кардиоваскулярной смертностью у пациентов с ХСН. Взаимосвязь урикемии и комбинированного показателя (смерть или кардиальное событие) оказалась незначительной, при этом прирост сывороточного уровня МК на каждый 1 мг/дл ($59,5$ мкмоль/л) сопровождался увеличением общей смертности на 4% [27].

Данные исследования GISSI-HF продемонстрировали линейную взаимосвязь гиперурикемии ($>7,0$ мг/дл или >417 мкмоль/л) и неблагоприятного общего и сердечно-сосудистого прогноза у больных ХСН [36]. По данным проспективного исследования D. Misra и соавт. (2011), частота декомпенсаций ХСН коррелировала с гиперурикемией (ОР 1,67; 95% ДИ 1,21–2,32), а разрешение симптомов СН и отмена диуретиков оказались ассоциированными с нахождением МК в нормальном диапазоне значений (ОР 0,21; 95% ДИ 0,08–0,55) [39].

В крупном исследовательском проекте EPOCH-JAPAN study, включившем более 50 тыс. пациентов, W. Zhang и соавт. (2016) выявили J-образную зависимость между уровнем МК и сердечно-сосудистой смертностью, при этом нахождение МК в максимальном квинтиле сопровождалось наибольшей сердечно-сосудистой летальностью как среди мужчин, так и женщин [60]. Эти данные, по-видимому, подтверждают существующие представления о том, что не только экстремально высокие, но и экстремально низкие значения урикемии сопровождаются ухудшением прогноза.

Получены доказательства линейной связи уровня МК и функционального класса ХСН. Мультивариантный регрессионный анализ показал предиктивные свойства урикемии в отношении дисфункции ЛЖ и функционального класса ХСН даже после учета дозы диуретика, возраста, индекса массы тела, креатинина сыворотки, употребления алкоголя, уровня инсулина плазмы крови, индекса чувствительности к инсулину [32]. Свойства МК как предиктора неблагоприятных событий

подтверждены в широком диапазоне клинических проявлений ХСН [46].

В китайском когортном исследовании J. Chen и соавт. (2009) с участием почти 100 тыс. пациентов не было обнаружено позитивной связи уровня МК и смертности от СН у мужчин и женщин, оцененных по отдельности. Тем не менее это исследование показало слабую связь между урикемией и СН-смертностью при объединенном анализе без учета гендерной принадлежности [11]. В некоторых публикациях сообщается о большем относительном риске сердечно-сосудистых заболеваний у женщин по сравнению с мужчинами с гиперурикемией [11, 37, 60]. Предполагается, что это может быть связано с естественным возрастным деклайном эстрогенопосредованной кардиопротекторной функции. Гиперурикемия у женщин в постменопаузальном возрасте может служить одним из маркеров утраты этой функции [4, 39].

На основе данных, ранее полученных в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании LIFE, было установлено, что сывороточный уровень мочевой кислоты коррелирует с риском возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с гипертрофией левого желудочка независимо от статуса антигипертензивной терапии, пола и возраста [29].

В таблице 1 приведены доступные на текущее время представления о клиническом вкладе гиперурикемии в проблему сердечной недостаточности.

УРАТНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В СВЕТЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ РИСКАХ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Основываясь на очевидной патофизиологической роли ксантиноксидазы и мочевой кислоты в развитии СН, ряд авторов протестировали терапевтический потенциал ингибиции ксантиноксидазы и редукции мочевой кислоты [17]. Подавление ксантиноксидазы оказало полезное влияние на такие составляющие СН, как энергетическая и механическая эффективность миокарда, фракция выброса левого желудочка, кардиальное ремоделирование, эндотелиальная дисфункция, перфузия периферических тканей, коронарный резерв кровотока, кахексия, натрийуретические пептиды [3, 14, 16, 51].

Данные эпидемиологических исследований подтвердили связь между применением

Таблица 1

Актуальные статистические данные о гиперурикемии при сердечной недостаточности
(адаптировано по Kumri'c M. et al., 2021)

Область изучения сердечной недостаточности	Данные доказательной медицины
Манифестация хронической сердечной недостаточности	<ul style="list-style-type: none"> • Прирост уровня мочевой кислоты (МК) на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциирован с увеличением риска возникновения нового случая СН на 12–19%. • Частота возникновения сердечной недостаточности в 6 раз выше у пациентов с уровнем МК > 6,3 мг/дл по сравнению с пациентами, у которых уровень МК < 3,4 мг/дл
Прогноз при хронической сердечной недостаточности	<ul style="list-style-type: none"> • Прирост уровня МК на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциирован с увеличением общей смертности на 4%. • Наблюдается линейная ассоциация между уровнем МК и общей смертностью при нахождении МК в диапазоне > 7 мг/дл. • Выявлена J-образная зависимость сердечно-сосудистой смертности от уровня МК. МК — сильный прогностический маркер у пациентов с тяжелой ХСН. • Повышенный уровень МК у женщин ассоциирован с худшим сердечно-сосудистым прогнозом по сравнению с мужчинами
Прогноз при острой сердечной недостаточности	<ul style="list-style-type: none"> • Прирост уровня МК на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциирован с увеличением общей смертности на 11 % и риска наступления комбинированной конечной точки (смерть или повторная госпитализация) на 12%. • Уровень МК > 450 мкмоль/л ассоциирован с увеличением на 66 % риска общей смертности

аллопуринола и улучшением исходов СН у пациентов с подагрой [22]. Урикозурические средства при данной патологии также были изучены в нескольких исследованиях, однако их польза оказалась более скромной по сравнению с ингибиторами ксантиноксидазы [41].

Принимая во внимание многообещающие результаты предшествующих работ в этой области, было проведено специальное рандомизированное контролируемое исследование по изучению влияния ингибитора ксантиноксидазы оксипуринола на течение и прогноз СН (ОРТ-СНФ) [23]. Данное исследование не показало достоверной редукции сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также улучшения качества жизни. Вместе с тем субгрупповой анализ выявил ожидаемый позитивный эффект оксипуринола у пациентов с уровнем мочевой кислоты сыворотки $\geq 9,5$ мг/дл или ≥ 565 мкмоль/л.

Для подтверждения успешности концепции ингибирования ксантиноксидазы в лечении СН было также проведено исследование EXACT-HF, в котором приняли участие пациенты с симптомной СН, низкой ФВ ЛЖ (<40%), расчетной скоростью клубочковой фильтрации ≥ 20 мл/мин и значимо повышенным уровнем мочевой кислоты сыворотки ($\geq 9,5$ мг/дл или ≥ 565 мкмоль/л). Наряду с терапией сердечной недостаточности пациенты-участники этого исследования принимали аллопуринол в целевой дозе 600 мг/сут или плацебо с оценкой результатов лечения в ди-

намике наблюдения. Результаты исследования не продемонстрировали пользы высокодозовой терапии ингибитором ксантиноксидазы в отношении улучшения функционального статуса, переносимости физических нагрузок, качества жизни и фракции выброса ЛЖ через 24 недели от инициации активного лечения.

Начиная с момента одобрения управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2009 г., большие надежды на эффективное и безопасное лечение подагры у больных сердечной недостаточностью были возложены на другой, более мощный, ингибитор ксантиноксидазы — фебуксостат [9]. Однако первоначальные отчеты, касающиеся его пользы у пациентов с СН, оказались скорее противоречивыми, нежели однозначно обнадеживающими. Ранее нами были представлены обзорные данные о кардиоваскулярной безопасности фебуксостата у пациентов с гиперурикемией [1].

Выполненное по инициативе FDA исследование CARES, посвященное сравнительной оценке безопасности аллопуринола и фебуксостата у пациентов с подагрой и сопутствующей кардиоваскулярной патологией (n=6190), показало достоверное относительное увеличение в группе фебуксостата общей (ОР 1,22; 95% ДИ 1,01–1,47; p=0,04) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,34; 95% ДИ 1,03–1,73; p=0,03) к исходу наблюдения (72 мес) [58]. Примечательно, что су-

ущественных различий в риске возникновения первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, urgentная реваскуляризация миокарда при нестабильной стенокардии) между ветвями фебуксостата и аллопуринола установлено не было (ОР 1,03; 95% ДИ 0,87–1,23; $p=0,66$). Среди участников исследования CARES 20% имели застойную сердечную недостаточность, статус которой не повлиял на межгрупповые различия в риске достижения первичной комбинированной конечной точки. Результаты проекта CARES побудили FDA изменить статус одобрения фебуксостата с точки зрения его использования в качестве уратснижающего препарата второй линии, отразив соответствующее предупреждение в рецептурной информации по этому средству [56]. Сформулированная в согласительном документе и опубликованная после освещения результатов исследования CARES позиция экспертов Европейского общества кардиологии выразилась в нежелательности назначения фебуксостата пациентам высокого кардиоваскулярного риска с целью лечения подагры [7].

В когортном исследовании, проведенном на основе данных страховых компаний Тайваня с участием 44 111 пациентов с гиперурикемией (средний возраст 65 лет), было установлено, что применение фебуксостата относительно аллопуринола сопровождалось возрастанием риска госпитализаций в связи с СН (ОР 1,22; 95% ДИ 1,13–1,33), госпитализаций в связи с фибрилляцией предсердий (ОР 1,19; 95% ДИ 1,05–1,36) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,19; 95% ДИ 1,03–1,36) при отсутствии различий по другим конечным точкам (большие коронарные события, ишемический инсульт, венозная тромбоземболия, общая смертность) [53]. Авторы отметили, что влияние уратснижающей терапии на риски неблагоприятных исходов носило дозозависимый характер. Так, пациенты, получавшие фебуксостат (средняя доза 53 мг в день, которая соответствовала 0,66 так называемой установленной (регламентированной) суточной дозы препарата (define daily dose)), характеризовались более выраженным снижением мочевой кислоты сыворотки по сравнению с пациентами, получавшими аллопуринол (средняя доза 133 мг в день, которая соответствовала 0,33 define daily dose). Нельзя не отметить некоторые исходные различия в количестве пациентов в группах

фебуксостата и аллопуринола с актуальной кардиальной патологией, несмотря на уравновешенность групп по возрасту и гендерному признаку (сердечная недостаточность: 14 и 12%; инфаркт миокарда в анамнезе: 3,2 и 2,8%; аритмии: 9,6 и 9,0%; клапанная болезнь сердца: 5,1 и 4,7% соответственно) [53]. Выполненное исследование дает основание предположить, что наиболее оправданной (эффективность/безопасность) дозой фебуксостата при развернутой кардиоваскулярной патологии может оказаться доза, равная 40 мг.

При продолжительном наблюдении (медиана 5,1 года) за 255 пожилыми пациентами (средний возраст 77 лет) с подагрой и легкой-умеренной сердечной недостаточностью А. Сисеро и соавт. (2019) показали благоприятное влияние фебуксостата на кардиоваскулярный прогноз в сравнении с аллопуринолом [13]. Различия в показателе сердечно-сосудистой смертности в ветвях фебуксостата и аллопуринола оказались достоверными ($p=0,04$). Вместе с тем следует отметить, что в это исследование были включены лица с незначительно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ (средняя ФВ ЛЖ 54%, средний BNP 675 нг/л).

Ранее выполненное ретроспективное когортное исследование с участием пациентов с подагрой в сочетании с хронической болезнью почек III–IV стадии и сердечно-сосудистым заболеванием показало преимущества фебуксостата (40 мг/сут) над аллопуринолом (150 мг/сут) в отношении риска возникновения новых сердечно-сосудистых событий (относительное снижение риска 48%, $p=0,021$). На исходном этапе доля пациентов-участников в ветвях аллопуринола и фебуксостата с наличием ишемической болезни сердца составила 67 и 64%, с наличием СН — 51,8 и 44,3% соответственно [20].

Важный шаг в уточнении места фебуксостата в современной ревматологии и кардиоваскулярной медицине был сделан в ходе исследования FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial), проведенного по инициативе Европейского агентства лекарственных препаратов (EMA). Участники исследования FAST имели средний возраст 71 год, доля пациентов с ИМ в анамнезе составила 11%, доля лиц с СН — 4,7%. В этом шестилетнем проекте применение фебуксостата в более высоких дозах (97,5% пациентов в ветви фебуксостата получали дозу 80 мг), чем в исследовании CARES (в соответствии с рекомендациями EMA) не ассоциировалось

с возрастанием кардиоваскулярного риска по сравнению с применением аллопуринола [33]. Примечательно, что оба исследования (CARES, FAST) не были плацебо-контролируемыми, и поэтому их результаты не позволяют однозначно оценить сердечно-сосудистую безопасность собственно от снижения урикемии [45]. Направленный на подтверждение не меньшей безопасности фебуксостата по сравнению с аллопуринолом проект FAST по своему дизайну был проспективным, рандомизированным, открытым, с заслепленными конечными точками. В исследование были включены 6128 лиц с подагрой (85,3% мужчин, 99,1% белокожих), ранее принимавших аллопуринол. Пациенты находились под наблюдением в среднем в течение 1467 [1029–2052] дней, в том числе в режиме активного приема препаратов 1324 [870–1919] дня.

В процессе исследования было обнаружено, что фебуксостат характеризовался меньшей по сравнению с аллопуринолом частотой возникновения первичной конечной точки, включавшей комбинацию госпитализации по поводу нефатального инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома с положительным биомаркером повреждения миокарда, нефатального мозгового инсульта или сердечно-сосудистой смерти (скорректированное отношение рисков 0,85 (95% ДИ 0,70–1,03); предел не меньшей эффективности 1,3). Фебуксостат не только не повысил, но и даже незначительно снизил (относительно аллопуринола) риски возникновения таких вторичных конечных точек, как кардиоваскулярная смерть (0,75 [95% ДИ 0,59–0,95]) и смерть от всех причин (0,91 [95% ДИ 0,66–1,27]) [33].

Одним из преимуществ дизайна исследования FAST считается высокое качество наблюдения за пациентами-участниками. Заранее спланированный сбор информации из национальных баз данных способствовал более тщательной оценке имеющихся исходных показателей и контакту с пациентами. В ходе исследовательского проекта только лишь 5,5% лиц из группы аллопуринола и 6,2% пациентов из группы фебуксостата досрочно прекратили участие в нем. Выводы исследований FAST и CARES различаются в отношении вторичных конечных точек, несмотря на сопоставимость масштабов этих трайлов. Авторы исследования CARES сделали акцент на относительном преобладании в группе фебуксостата сердечно-сосудистой (ОР 1,34; 95% ДИ 1,03–1,73) и общей (ОР 1,22; 95% ДИ 1,01–1,47) смертно-

сти в период изучаемой терапии и в течение 30 дней после ее завершения [58].

В исследовании FAST был применен анализ данных, полученных не только в ходе активной терапии, но и в течение 90 дней после ее завершения, что повысило валидность оценки выявленных различий между группами. Расширенные временные рамки наблюдения после завершения активной фазы лечения позволили включить в анализ летальные исходы тех пациентов, которые прекратили прием изучаемого препарата после состоявшегося сердечно-сосудистого события, ставшего в последующем причиной смерти. Количество таких пациентов с наступившим летальным исходом в исследовании CARES оказалось неопределенным, поскольку 45% участников прекратили наблюдение досрочно. Кроме того, после повторного анализа информации о смертности из общедоступных баз данных было установлено, что нескорректированные показатели смертности в группах фебуксостата и аллопуринола имели недостоверные различия. Оба исследовательских проекта в конечном итоге оказались солидарными в том, что фебуксостат не уступает аллопуринолу по влиянию на первичные конечные композитные точки. Пациенты (участники исследования CARES) характеризовались более тяжелым течением подагры, чем участники исследования FAST. В исследовании CARES 72% пациентов исходно не получали уратснижающих препаратов, при этом в исследовании FAST все пациенты исходно получали аллопуринол. Примечательно, что анамнез сердечно-сосудистых заболеваний прослеживался у всех пациентов в исследовании CARES и только у 33% участников исследования FAST (у 2046 из 6128).

Субанализ полученных результатов проекта FAST показал, что среди лиц с кардиоваскулярной патологией отсутствовали значительные различия в смертности на фоне терапии фебуксостатом и аллопуринолом, при этом количество летальных исходов было недостаточным для того, чтобы корректно оценить риски, связанные с применением фебуксостата при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях [5]. Важно отметить, что 20% участников исследования CARES имели застойную сердечную недостаточность, а в исследование FAST не включались лица с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, которые, по определению, характеризуются высоким риском общей и сердечно-сосудистой смерти.

Поскольку оба проекта были выполнены в когортах с абсолютным количественным преобладанием мужчин, переносимость фебуксостата продолжает оставаться малоизученной среди женщин.

Опубликованный за несколько месяцев до выхода в свет результатов исследования FAST гайдлайн Американской коллегии ревматологии по диагностике и лечению подагры (2020) в варианте условной рекомендации (с учетом умеренного уровня доказанности) указывает на целесообразность переключения с фебуксостата на другой уратснижающий препарат (преимущественно аллопуринол) при выявлении у пациента в анамнезе или возникновении нового сердечно-сосудистого заболевания [19].

Сопоставимость фебуксостата с другими уратснижающими препаратами (преимущественно с аллопуринолом) в отношении дебюта сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,06; 95% ДИ 0,92–1,23; $p=0,42$) была установлена в метаанализе J. Суенпа и соавт. (2019), который объединил данные 10 исследований с участием 14 402 пациентов с подагрой (средний возраст 54 года) [15]. При оценке влияния сравниваемых препаратов на сердечно-сосудистую смертность было установлено, что относительный риск развития этой вторичной конечной точки для фебуксостата составил 1,29 (95% ДИ 1,01–1,66; $p=0,03$); вместе с тем, когда из анализа были исключены данные крупного исследования CARES, оказалось, что относительный риск сердечно-сосудистой смерти, связанной с приемом фебуксостата, составил 0,73 (95% ДИ 0,24–2,25; $p=0,64$) [15].

По данным метаанализа L. Gao и соавт. (2021), фебуксостат по сравнению с аллопуринолом имел лучший профиль переносимости и кардиоваскулярной безопасности у пациентов с подагрой. Достоверные преимущества фебуксостата были обнаружены по показателю риска ургентной коронарной реваскуляризации (ОР 0,84; 95% ДИ 0,77–0,90; $p<0,0001$), инсульта (ОР 0,87; 95% ДИ 0,79–0,97; $p=0,009$). Вместе с тем существенных различий между фебуксостатом и аллопуринолом не было выявлено по риску развития нефатального инфаркта миокарда (ОР 0,99; 95% ДИ 0,80–1,22; $p=0,91$), наступления сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,98; 95% ДИ 0,69–1,38; $p=0,89$) и смерти от любых причин (ОР 0,93; 95% ДИ 0,75–1,15; $p=0,52$) [21]. Сведений о СН как конечной точке в этом метаанализе не приведено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Многочисленные на текущий период данные свидетельствуют о существенной роли мочевой кислоты сыворотки крови в патогенезе СН. При острой СН комбинированная оценка содержания в крови NT-proBNP и мочевой кислоты может иметь важное значение для прогнозирования течения заболевания и его исходов (летальности, повторных госпитализаций по причине декомпенсации СН). У пациентов с высоким риском развития СН уровень мочевой кислоты следует оценивать в рутинном порядке, учитывая его доступность даже в первичном звене системы здравоохранения.

Следует учитывать линейную связь между экстремально высокой урикемией и сердечно-сосудистой смертностью, поскольку это может оказаться одним из аргументов в пользу выбора наиболее эффективных методов лечения сердечной недостаточности у пациентов с такими нарушениями пуринового обмена. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в нескольких рандомизированных клинических исследованиях с применением уратснижающих препаратов у пациентов с ХСН, очевидна необходимость продолжения изучения их релевантности у пациентов с различными фенотипами СН. Польза подходов, направленных на альтернативные (кроме ксантиноксидазы) компоненты пуринового обмена, требует проведения новых исследований в широком спектре кардиоваскулярной патологии, включая сердечную недостаточность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков А.В. Фебуксостат-СЗ в терапии гиперурикемии: фокус на кардиоваскулярную безопасность. Клиническая патофизиология. 2021; 27(4): 21–6.
2. Барсуков А.В., Дыдышко В.Т., Шаповал Д.С. и др. Взаимосвязь урикемии с факторами кардиоваскулярного риска и показателями структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек у соматически здоровых мужчин молодого и среднего возраста. Клиническая патофизиология. 2022; 28(2): 3–11.
3. Albu A., Para I., Porojan M. Uric Acid and Arterial Stiffness. Ther. Clin. Risk Manag. 2020; 16: 39–54. DOI: 10.2147/TCRM.S232033.
4. Anker S.D. Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure: Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging. Circulation 2003; 107: 1991–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0.

5. Bardin T., Richette P. FAST: new look at the febuxostat safety profile. *Lancet* 2020; 396(10264): 1704–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32343-6.
6. Bhole V., Krishnan E. Gout and the heart. *Rheum Dis Clin N Am*. 2014; 40: 125–43. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.10.004.
7. Borghi C., Tykarski A., Widecka K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J*. 2018; 25(5): 545–64. DOI: 10.5603/CJ.a2021.0001.
8. Borovac J.A., Glavas D., Bozic J. et al. Predicting the 1-Year All-Cause Mortality After Hospitalisation for an Acute Heart Failure Event: A Real-World Derivation Cohort for the Development of the S2PLiT-UG Score. *Heart Lung Circ*. 2020; 29: 687–95. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.03.021.
9. Bove M., Cicero A.F.G., Veronesi M. et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: Implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc Health Risk Manag*. 2017; 3: 23–8. DOI: 10.2147/VHRM.S115080.
10. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 1–20. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
11. Chen J.H., Chuang S.Y., Chen H.J. et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischaemic stroke mortality: A Chinese cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009; 61: 225–32. DOI: 10.1002/art.24164.
12. Cicero A.F., Kuwabara M., Johnson R. et al. Brisighella Heart Study group (2018) LDL-oxidation, serum uric acid, kidney function and pulse-wave velocity: data from the Brisighella Heart Study cohort. *Int J Cardiol* 2018; 261: 204–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.077.
13. Cicero A.F.G., Cosentino E.R., Kuwabara M. et al. Effects of allopurinol and febuxostat on cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. *Intern Emerg Med* 2019; 14(6): 949–56. DOI: 10.1007/s11739-019-02070-y.
14. Cingolani H.E., Plastino J.A., Escudero E.M. et al. The effect of xanthine oxidase inhibition upon ejection fraction in heart failure patients: La Plata Study. *J Card Fail* 2006; 12: 491–8. DOI: 10.1016/j.card-fail.2006.05.005.
15. Cuenca J.A., Balda J., Palacio A. et al. Febuxostat and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Rheumatol* 2019; 2019: 1076189. DOI: 10.1155/2019/1076189.
16. Doehner W., Schoene N., Rauchhaus M. et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: Results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002; 105: 2619–24. DOI: 10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed.
17. Doehner W., Jankowska E.A., Springer J. et al. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure — emerging data and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2016; 213: 15–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.089.
18. Ekundayo O.J., Dell'Italia L.J., Sanders P.W. et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: A propensity-matched study. *Int J Cardiol*. 2010; 142: 279–87. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.01.010.
19. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72(6): 744–60. DOI: 10.1002/acr.24180.
20. Foody J., Turpin R.S., Tidwell B.A. et al. Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor. *Am Health Drug Benefits*. 2017; 10(8): 393–401. PMID: 29263773.
21. Gao L., Wang B., Pan Y. et al. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021; 44(7): 907–16. DOI: 10.1002/clc.23643.
22. Gotsman I., Keren A., Lotan C. et al. Changes in uric acid levels and allopurinol use in chronic heart failure: Association with improved survival. *J Card Fail*. 2012; 18: 694–701. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.06.528.
23. Hare J.M., Mangal B., Brown J. et al. OPT-CHF investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 2301–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.068.
24. Henry-Okafor Q., Collins S.P., Jenkins C.A. et al. Relationship between Uric Acid Levels and Diagnostic and Prognostic Outcomes in Acute Heart Failure. *Open Biomark J*. 2012; 5: 9–15. DOI: 10.2174/1875318301205010009.
25. Hirsch G.A., Bottomley P.A., Gerstenblith G. et al. Allopurinol acutely increases adenosine triphosphate energy delivery in failing human hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 802–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.895.
26. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N. et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein Mortality RISK study (AMORIS). *J Intern Med*. 2009; 266: 558–70. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x.
27. Huang H., Huang B., Li Y. et al. Uric acid and risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16: 15–24. DOI: 10.1093/eur-jhf/hft132.
28. Huang G., Qin J., Deng X. et al. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98: e14525. DOI: 10.1097/MD.00000000000014525.
29. Kjeldsen S., Zachs E., Stokke I. et al. Time-varying serum uric acid predicts new-onset atrial fibrillation in treated hypertensive patients. *J Hyper-*

- tens. 2022; 40(Suppl 1): e3. DOI: 10.1097/01.hjh.0000835312.59915.7b.
30. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009; 2: 556–62. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.797662.
 31. Kumrić M., Borovac J.A., Kurir T.T. et al. Clinical Implications of Uric Acid in Heart Failure: A Comprehensive Review. *Life.* 2021; 11: 53. DOI: 10.3390/life11010053.
 32. Leyva F., Anker S., Swan J.W. et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1997; 18: 858–65. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352.
 33. Mackenzie I.S., Ford I., Nuki G. et al. FAST Study Group. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020; 396(10264): 1745–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0.
 34. Málek F., Ošťádal P., Pařenica J. et al. Uric acid, allopurinol therapy, and mortality in patients with acute heart failure — Results of the Acute Heart Failure Database registry. *J Crit Care.* 2012; 37: 737.e11–737.e24. DOI:10.1016/j.jcrc.2012.03.011.
 35. Mamas M.A., Sperrin M., Watson M.C. et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19: 1095–1104. DOI: 10.1002/ejhf.822.
 36. Mantovani A., Targher G., Temporelli P.L. et al. GISSI-HF Investigators. Prognostic impact of elevated serum uric acid levels on long-term outcomes in patients with chronic heart failure: A post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) trial. *Metabolism.* 2018; 83: 205–15. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.007.
 37. Manzano L., Babalis D., Roughton M. et al. SENIORS Investigators. Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13: 528–36. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr030.
 38. Mensah G.A., Wei G.S., Sorlie P.D. et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. *Circ Res.* 2017; 120: 366–80. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309115.
 39. Misra D., Zhu Y., Zhang Y. et al. The independent impact of congestive heart failure status and diuretic use on serum uric acid among men with a high cardiovascular risk profile: A prospective longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 41: 471–6. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.02.002.
 40. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2016; 133: e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
 41. Ogino K., Kato M., Furuse Y. et al. Uric acid lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: A double blind placebo controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail.* 2010; 3: 73–81. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868604.
 42. Palazzuoli A., Ruocco G., de Vivo O. et al. Prevalence of hyperuricemia in patients with acute heart failure with either reduced or preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2017; 120: 1146–50. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.057.
 43. Park H.S., Kim H., Sohn J.H. et al. Combination of uric acid and NT-ProBNP: A more useful prognostic marker for short-term clinical outcomes in patients with acute heart failure. *Korean J Intern Med.* 2010; 25: 253–9. DOI: 10.3904/kjim.2010.25.3.253.
 44. Pascual-Figal D.A., Ordoñez-Llanos J., Tornel P.L. et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients with Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *JACC.* 2009; 54 (23): 2174–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.041.
 45. Pérez Ruiz F., Richette P., Stack A.G. et al. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open.* 2019; 5: e001015. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001015.
 46. Piepoli M.F., Salvioni E., Corrà U. et al. Increased serum uric acid level predicts poor prognosis in mildly severe chronic heart failure with reduced ejection fraction. An analysis from the MECKI score research group. *Eur J Intern Med.* 2020; 72: 47–52. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.11.003.
 47. Samuelsson O., Wilhelmsen L., Pennert K. et al. Angina pectoris, intermittent claudication and congestive heart failure in middle-aged male hypertensives. Development and predictive factors during long-term antihypertensive care. The Primary Preventive Trial, Göteborg, Sweden. *Acta Med Scand.* 1987; 221: 23–32. PMID: 3565082.
 48. Sarhene M., Wang Y., Wei J. et al. Biomarkers in heart failure: The past, current and future. *Heart Fail Rev.* 2019; 24: 867–903. DOI: 10.1007/s10741-019-09807-z.
 49. Savarese G., Lund L.H. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017; 3: 7–11. DOI: 10.15420/cfr.2016:25:2.
 50. Spoletini I., Coats A.J.S., Senni M. et al. Monitoring of biomarkers in heart failure. *Eur. Heart J.* 2019; 21 Suppl.: M5–M8. DOI: 10.1093/eurheartj/suz215.
 51. Springer J., Tschirner A., Hartman K. et al. Inhibition of xanthine oxidase reduces wasting and improves outcome in a rat model of cancer cachexia. *Int J Cancer.* 2012; 131(9): 2187–96. DOI: 10.1002/ijc.27494.
 52. Stone M.L., Richardson M.R., Guevara L. et al. Elevated Serum Uric Acid and Self-Reported Heart Failure in US Adults: 2007–2016 National Health and Nutrition Examination Survey. *Cardiorenal Med.* 2019; 9 (6): 344–53. DOI:10.1159/000502438.

53. Su C.Y., Shen L.J., Hsieh S.C. et al. Comparing Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in the Real World: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(7): 1147–57. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.03.001.
54. Takimura H., Hada T., Kawano M. et al. A novel validated method for predicting the risk of re-hospitalisation for worsening heart failure and the effectiveness of the diuretic upgrading therapy with tolvaptan. *PLoS ONE.* 2018; 13. DOI: 10.1371/journal.pone.0207481.
55. Tamariz L., Harzand A., Palacio A. et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: A meta-analysis. *Congest Heart Fail.* 2011; 17(1): 25–30. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x.
56. US Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). Feb 21, 2019. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxedwarning-increased-risk-death-gout-medicine-uloric-febuxostat> (accessed Oct 29, 2020).
57. Wannamethee S.G., Papacosta O., Lennon L. et al. Serum uric acid as a potential marker for heart failure risk in men on antihypertensive treatment: The British regional heart study. *Int. J Cardiol.* 2018; 252: 187–92. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.083.
58. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1200–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895
59. Wu A.H., Ghali J.K., Neuberger G.W. et al. Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure. *Am Heart J.* 2010; 160 (5): 928–33. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.08.006.
60. Zhang W., Iso H., Murakami, Y. et al. EPOCH-JAPAN GROUP. Serum Uric Acid and Mortality From Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23 (6): 692–703. DOI: 10.5551/jat.31591.
3. Albu A., Para I., Porojan M. Uric Acid and Arterial Stiffness. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2020; 16: 39–54. DOI: 10.2147/TCRM.S232033.
4. Anker S.D. Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure: Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging. *Circulation* 2003; 107: 1991–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0.
5. Bardin T., Richette P. FAST: new look at the febuxostat safety profile. *Lancet* 2020; 396(10264): 1704–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32343-6.
6. Bhole V., Krishnan E. Gout and the heart. *Rheum Dis Clin N Am.* 2014; 40: 125–43. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.10.004.
7. Borghi C., Tykarski A., Widecka K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J.* 2018; 25(5): 545–64. DOI: 10.5603/CJ.a2021.0001.
8. Borovac J.A., Glavas D., Bozic J. et al. Predicting the 1-Year All-Cause Mortality After Hospitalisation for an Acute Heart Failure Event: A Real-World Derivation Cohort for the Development of the S2PLiT-UG Score. *Heart Lung Circ.* 2020; 29: 687–95. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.03.021.
9. Bove M., Cicero A.F.G., Veronesi M. et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: Implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2017; 3: 23–8. DOI: 10.2147/VHRM.S115080.
10. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 1–20. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
11. Chen J.H., Chuang S.Y., Chen H.J. et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischaemic stroke mortality: A Chinese cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 225–32. DOI: 10.1002/art.24164.
12. Cicero A.F., Kuwabara M., Johnson R. et al. Brisighella Heart Study group (2018) LDL-oxidation, serum uric acid, kidney function and pulse-wave velocity: data from the Brisighella Heart Study cohort. *Int J Cardiol* 2018; 261: 204–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.077.
13. Cicero A.F.G., Cosentino E.R., Kuwabara M. et al. Effects of allopurinol and febuxostat on cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. *Intern Emerg Med* 2019; 14(6): 949–56. DOI: 10.1007/s11739-019-02070-y.
14. Cingolani H.E., Plastino J.A., Escudero E.M. et al. The effect of xanthine oxidase inhibition upon ejection fraction in heart failure patients: La Plata Study. *J Card Fail* 2006; 12: 491–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.05.005.
15. Cuenca J.A., Balda J., Palacio A. et al. Febuxostat and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Rheumatol* 2019; 2019: 1076189. DOI: 10.1155/2019/1076189.
16. Doehner W., Schoene N., Rauchhaus M. et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endo-

REFERENCES

1. Barsukov A.V. Febuksostat-SZ v terapii giperurikemii: fokus na kardiovaskulyarnuyu bezopasnost' [Febuxostat-SZ in the treatment of hyperuricemia: focus on cardiovascular safety]. *Klinicheskaya patofiziologiya.* 2021; 27(4): 21–6. (in Russian).
2. Barsukov A.V., Dydyshko V.T., Shapoval D.S. i dr. Vzaimosvyaz' urikemii s faktorami kardiovaskulyarnogo riska i pokazatelyami strukturno-funktsional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy i pochetk u somaticheskii zdorovykh muzhchin molodogo i srednego vozrasta [Interrelation of uricemia with cardiovascular risk factors and indicators of the structural and functional state of the cardiovascular system and kidneys in somatically healthy young and middle-aged men]. *Klinicheskaya patofiziologiya.* 2022; 28(2): 3–11. (in Russian).

- thelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: Results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002; 105: 2619–24. DOI: 10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed.
17. Doehner W., Jankowska E.A., Springer J. et al. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure — emerging data and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2016; 213: 15–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.089.
 18. Ekundayo O.J., Dell'Italia L.J., Sanders P.W. et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: A propensity-matched study. *Int J Cardiol*. 2010; 142: 279–87. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.01.010.
 19. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72(6): 744–60. DOI: 10.1002/acr.24180.
 20. Foody J., Turpin R.S., Tidwell B.A. et al. Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor. *Am Health Drug Benefits*. 2017; 10(8): 393–401. PMID: 29263773.
 21. Gao L., Wang B., Pan Y. et al. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021; 44(7): 907–16. DOI: 10.1002/clc.23643.
 22. Gotsman I., Keren A., Lotan C. et al. Changes in uric acid levels and allopurinol use in chronic heart failure: Association with improved survival. *J Card Fail*. 2012; 18: 694–701. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.06.528.
 23. Hare J.M., Mangal B., Brown J. et al. OPT-CHF investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 2301–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.068.
 24. Henry-Okafor Q., Collins S.P., Jenkins C.A. et al. Relationship between Uric Acid Levels and Diagnostic and Prognostic Outcomes in Acute Heart Failure. *Open Biomark J*. 2012; 5: 9–15. DOI: 10.2174/1875318301205010009.
 25. Hirsch G.A., Bottomley P.A., Gerstenblith G. et al. Allopurinol acutely increases adenosine triphosphate energy delivery in failing human hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 802–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.895.
 26. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N. et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS). *J Intern Med*. 2009; 266: 558–70. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x.
 27. Huang H., Huang B., Li Y. et al. Uric acid and risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16: 15–24. DOI: 10.1093/eurjhf/hft132.
 28. Huang G., Qin J., Deng X. et al. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98: e14525. DOI: 10.1097/MD.00000000000014525.
 29. Kjeldsen S., Zachs E., Stokke I. et al. Time-varying serum uric acid predicts new-onset atrial fibrillation in treated hypertensive patients. *J Hypertens*. 2022; 40(Suppl 1): e3. DOI: 10.1097/01.hjh.0000835312.59915.7b.
 30. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ Heart Fail*. 2009; 2: 556–62. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.797662.
 31. Kumrić M., Borovac J.A., Kurir T.T. et al. Clinical Implications of Uric Acid in Heart Failure: A Comprehensive Review. *Life*. 2021; 11: 53. DOI: 10.3390/life11010053.
 32. Leyva F., Anker S., Swan J.W. et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1997; 18: 858–65. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352.
 33. Mackenzie I.S., Ford I., Nuki G. et al. FAST Study Group. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020; 396(10264): 1745–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0.
 34. Málek F., Ošťádal P., Pařenica J. et al. Uric acid, allopurinol therapy, and mortality in patients with acute heart failure — Results of the Acute Heart Failure Database registry. *J Crit Care*. 2012; 37: 737.e11–737.e24. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.03.011.
 35. Mamas M.A., Sperrin M., Watson M.C. et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19: 1095–1104. DOI: 10.1002/ehf.822.
 36. Mantovani A., Targher G., Temporelli P.L. et al. GISSI-HF Investigators. Prognostic impact of elevated serum uric acid levels on long-term outcomes in patients with chronic heart failure: A post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) trial. *Metabolism*. 2018; 83: 205–15. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.007.
 37. Manzano L., Babalis D., Roughton M. et al. SENIORS Investigators. Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13: 528–36. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr030.
 38. Mensah G.A., Wei G.S., Sorlie P.D. et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. *Circ Res*. 2017; 120: 366–80. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309115.
 39. Misra D., Zhu Y., Zhang Y. et al. The independent impact of congestive heart failure status and diuretic use on serum uric acid among men with a high cardiovascular risk profile: A prospective longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41: 471–6. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.02.002.

40. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2016; 133: e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
41. Ogino K., Kato M., Furuse Y. et al. Uric acid lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: A double blind placebo controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail*. 2010; 3: 73–81. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868604.
42. Palazzuoli A., Ruocco G., de Vivo O. et al. Prevalence of hyperuricemia in patients with acute heart failure with either reduced or preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2017; 120: 1146–50. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.057.
43. Park H.S., Kim H., Sohn J.H. et al. Combination of uric acid and NT-ProBNP: A more useful prognostic marker for short-term clinical outcomes in patients with acute heart failure. *Korean J Intern Med*. 2010; 25: 253–9. DOI: 10.3904/kjim.2010.25.3.253.
44. Pascual-Figal D.A., Ordoñez-Llanos J., Tornel P.L. et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients with Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *JACC*. 2009; 54 (23): 2174–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.041.
45. Pérez Ruiz F., Richette P., Stack A.G. et al. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*. 2019; 5: e001015. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001015.
46. Piepoli M.F., Salvioni E., Corrà U. et al. Increased serum uric acid level predicts poor prognosis in mildly severe chronic heart failure with reduced ejection fraction. An analysis from the MECKI score research group. *Eur J Intern Med*. 2020; 72: 47–52. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.11.003.
47. Samuelsson O., Wilhelmsen L., Pennert K. et al. Angina pectoris, intermittent claudication and congestive heart failure in middle-aged male hypertensives. Development and predictive factors during long-term antihypertensive care. The Primary Preventive Trial, Göteborg, Sweden. *Acta Med Scand*. 1987; 221: 23–32. PMID: 3565082.
48. Sarhene M., Wang Y., Wei J. et al. Biomarkers in heart failure: The past, current and future. *Heart Fail Rev*. 2019; 24: 867–903. DOI: 10.1007/s10741-019-09807-z.
49. Savarese G., Lund L.H. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017; 3: 7–11. DOI: 10.15420/cfr.2016:25:2.
50. Spoletini I., Coats A.J.S., Senni M. et al. Monitoring of biomarkers in heart failure. *Eur. Heart J*. 2019; 21 Suppl.: M5–M8. DOI: 10.1093/eurheartj/suz215.
51. Springer J., Tschirner A., Hartman K. et al. Inhibition of xanthine oxidase reduces wasting and improves outcome in a rat model of cancer cachexia. *Int J Cancer*. 2012; 131(9): 2187–96. DOI: 10.1002/ijc.27494.
52. Stone M.L., Richardson M.R., Guevara L. et al. Elevated Serum Uric Acid and Self-Reported Heart Failure in US Adults: 2007–2016 National Health and Nutrition Examination Survey. *Cardiorenal Med*. 2019; 9 (6): 344–53. DOI: 10.1159/000502438.
53. Su C.Y., Shen L.J., Hsieh S.C. et al. Comparing Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in the Real World: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94(7): 1147–57. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.03.001.
54. Takimura H., Hada T., Kawano M. et al. A novel validated method for predicting the risk of re-hospitalisation for worsening heart failure and the effectiveness of the diuretic upgrading therapy with tolvaptan. *PLoS ONE*. 2018; 13. DOI: 10.1371/journal.pone.0207481.
55. Tamariz L., Harzand A., Palacio A. et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: A meta-analysis. *Congest Heart Fail*. 2011; 17(1): 25–30. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x.
56. US Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). Feb 21, 2019. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxedwarning-increased-risk-death-gout-medicine-uloric-febuxostat> (accessed Oct 29, 2020).
57. Wannamethee S.G., Papacosta O., Lennon L. et al. Serum uric acid as a potential marker for heart failure risk in men on antihypertensive treatment: The British regional heart study. *Int. J Cardiol*. 2018; 252: 187–92. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.083.
58. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1200–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
59. Wu A.H., Ghali J.K., Neuberg G.W. et al. Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure. *Am Heart J*. 2010; 160 (5): 928–33. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.08.006.
60. Zhang W., Iso H., Murakami, Y. et al. EPOCH-JAPAN GROUP. Serum Uric Acid and Mortality From Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study. *J Atheroscler Thromb*. 2016; 23 (6): 692–703. DOI: 10.5551/jat.31591.

DOI: 10.56871/3545.2022.52.12.003

УДК 616-073.756.8+616-073.43+620.179.16+543.442+616.727.4-08-002+616-053.86(88)

ОСТЕОАРТРИТ СУСТАВОВ КИСТИ: ФОКУС НА ВОЗМОЖНОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

© Татьяна Анатольевна Филатова, Наталия Леонидовна Шаторова,
Ольга Владимировна Дудина, Александр Николаевич Куликов,
Елена Анатольевна Бручкус, Дэлия Никоселевна Виноградова,
Ирина Викторовна Путилова, Инна Вячеславовна Войдак, Антон Михайлович Шаторов

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Татьяна Анатольевна Филатова — ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины). E-mail: tatyanafilatova90@mail.ru

Поступила: 10.06.2022

Одобрена: 29.08.2022

Принята к печати: 01.09.2022

РЕЗЮМЕ. Введение. Рентгенография — «золотой стандарт» диагностики остеоартрита суставов кисти (ОАСК). Однако данное исследование не позволяет оценить состояние хряща и наличие синовита. **Материалы и методы.** В исследование было включено 20 женщин возраста 55,5 (53,3; 66,8) года, страдающих ОАСК. У всех определяли уровень боли в суставах кисти по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Степень функциональных нарушений, эстетическую неудовлетворенность внешним видом рук оценивали в баллах по авторскому опроснику. При выполнении рентгенографии, ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) суставов кисти изучали ширину суставной щели, размер остеофитов, наличие эрозий и синовита. **Результаты.** Были выявлены расхождения между результатами рентгенографии, УЗИ и МРТ по суставной щели ($F(2,60)=43,4$; $p<0,001$), эрозиям ($F(2,60)=13,4$; $p<0,001$) и синовиту ($F(2,60)=15,1$; $p<0,001$). Размеры остеофитов значимо не различались в зависимости от методов диагностики ($F(2,60)=2,0$; $p=0,14$). Закономерностей между клинико-функциональными и инструментальными результатами выявлено не было ($p>0,05$). **Обсуждение.** Было показано, что рентгенография остается единственным методом достоверного определения сужения суставной щели, все три метода исследования равнозначны по оценке размеров остеофитов. МРТ оказалась наиболее чувствительной для визуализации эрозий и выявления синовита. Корреляции между выраженностью боли по ВАШ, функциональными нарушениями, эстетической неудовлетворенностью и структурными изменениями по рентгенографии, УЗИ и МРТ получены не были. **Заключение.** Основой диагностики ОАСК остается стандартная рентгенография. Применение УЗИ не позволяет провести оценку наличия синовита, возможно, вследствие необходимости дополнительного доплерографического исследования. Не получила подтверждения гипотеза о возможности ранней диагностики патологического процесса с применением УЗИ и МРТ в связи с отсутствием их большей чувствительности в выявлении сужения суставной щели и размеров остеофитов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит суставов кисти; рентгенография; УЗИ; МРТ.

HAND OSTEOARTHRITIS: FOCUS ON INSTRUMENTAL DIAGNOSTIC RESOURCES

© Tatiana A. Filatova, Natalia L. Shaporova, Olga V. Dudina, Alexander N. Kulikov, Elena A. Bruchkus, Deliya N. Vinogradova, Irina V. Putilova, Inna V. Voidak, Anton M. Shaporov

Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, Leo Tolstoy str., 6–8

Contact information: Tatiana A. Filatova — Assistant of General Practice Department (family medicine).
E-mail: tatyanafilatova90@mail.ru

Received: 10.06.2022

Revised: 29.08.2022

Accepted: 01.09.2022

SUMMARY. Introduction. Radiography is the “gold standard” for hand osteoarthritis (HO) diagnostic. However, this study does not allow to evaluate the cartilage and synovitis. **Materials and methods.** The study included 20 women with HO. Their age is 55.5 (53.3–66.8) years. The level of joint pain was assessed by visual analogue scale (VAS). The author’s questionnaire has been used for the degree of functional impairment and aesthetic dissatisfaction assessment. The width of the joint space, the size of osteophytes, the presence of erosions and synovitis were estimated by radiography, ultrasound (US) and magnetic resonance imaging (MRI). **Results.** Discrepancies were found between X-ray, US and MRI results for joint space ($F(2,60)=43.4$; $p<0.001$), erosion ($F(2,60)=13.4$; $p<0.001$) and synovitis ($F(2,60)=15.1$; $p<0.001$). The size of osteophytes did not have any significant differences for all 3 diagnostic methods ($F(2,60)=2.0$; $p=0.14$). There were not any regularities between the clinical, functional and instrumental results ($p>0.05$). **Discussion.** It has been shown that radiography remains the only method to determine the joint space narrowing reliably. All three research methods are equivalent in assessing the osteophyte size. MRI was found to be the most sensitive for visualizing erosions and detecting synovitis. There were not any correlations between the severity of pain, functional impairment, aesthetic dissatisfaction and structural changes by radiography, US and MRI. **Conclusion.** Standard radiography remains the basis for HO diagnostic. US does not allow to assess the presence of synovitis. The possible reason is necessity of Doppler examination additionaly. The hypothesis about the possibility of early diagnostic of pathological process using ultrasound and MRI was not confirmed due to the lack of their greater sensitivity in identifying the joint space narrowing and the size of osteophytes.

KEY WORDS: hand osteoarthritis; radiography; ultrasound; MRI.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — распространенное заболевание [1, 2], «золотым стандартом» диагностики которого является рентгенография [3]. Согласно действующим рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) [4], данный способ визуализации суставов применяется первым. Кроме того, именно рентгенография взята за основу критериального подхода к диагностике ОА крупных суставов. Несмотря на то что верификация остеоартрита суставов кисти (ОАСК) в соответствии с классификационными критериями ACR основывается только на оценке клинических проявлений [5], стандартная рентгенография при данной патологии позволяет оценить степень сужения суставной щели, наличие краевых костных разрастаний (остеофитов), субхондрального склероза, эрозий и кистовидных просветлений [6]. Выраженность указанных изменений положена в основу рентгенологической классификации и определения стадии ОА и ОАСК в частности. В российской практике чаще используется классификация J.H. Kellgren и J.S. Lawrence [7] и Н.С. Косинской [8].

Однако данный вид исследования не позволяет напрямую оценить состояние хряща. Оценка последнего в настоящее время пред-

ставляется крайне важной, так как современные представления о патогенезе ОА позволили определить воспалительную природу заболевания, приводящую к деструкции хряща [9]. В случае рентгенографии оценка хряща производится косвенно: по степени сужения суставной щели [10]. Кроме того, ОАСК относится к формам заболевания, при которых прогрессирование клинических проявлений опережает рентгенологические изменения, что не позволяет использовать данный метод для оценки динамики морфологических изменений, в отличие от ОА крупных суставов [11, 12]. Все вышесказанное предполагает поиск дополнительных методов визуализации хряща с целью оценки прогрессирования и эффективности терапии ОАСК.

Сегодня очевидно, что ультразвуковое исследование (УЗИ) с применением высокочастотных датчиков и магнитно-резонансная томография (МРТ) значительно расширяют диагностические и лечебные возможности клинициста. УЗИ и МРТ, наряду с рутинной рентгенографией, позволяют не только оценить состояние хряща, ширину суставной щели, размер остеофитов, эрозивный характер поражения, но и определить наличие синовита. Результаты проспективных исследований демонстрируют прогностическое значение синовита в прогрессировании заболевания и формирова-

нии центральных эрозий [13, 14]. Кроме того, УЗИ и МРТ дают более полную информацию о состоянии структур сустава благодаря проведению исследования в нескольких плоскостях, в то время как традиционная рентгенография проводится в одной (чаще всего переднезадней) плоскости [15].

В отличие от МРТ, УЗИ является портативным, доступным методом исследования, имеет низкую стоимость и практически не имеет противопоказаний. К.Ю. Волков и соавторы определяют УЗИ как незаменимый инструмент дифференциального диагноза, динамического наблюдения и контроля качества лечения заболеваний крупных суставов [16]. В 1972 г. D. McDonald и G. Leopold впервые с помощью УЗИ провели дифференциальную диагностику между тромбофлебитом и разрывом кисты Бейкера [17]. В это же время появляются и первые работы по применению УЗИ в ревматологии, в основном посвященные диагностике изменений коленных суставов при ревматоидном артрите [18]. Данные УЗИ в настоящее время входят в классификационные критерии ряда заболеваний [15]. К примеру, наличие субдельтовидного бурсита, теносиновита бицепса или плечелопаточного синовита включено в классификационные критерии EULAR для ревматической полимиалгии [19].

Предполагается, что УЗИ суставов кисти является эффективным методом диагностики и динамического контроля при ОАСК. В работах Н. Keen [20] и L. Mancarella [21] показана сопоставимая с рентгенографией по информативности возможность визуализации остеофитов, суставной щели по УЗИ. Соответственно, исследования, направленные на уточнение различных аспектов применения данного метода, являются актуальными, поскольку УЗИ — перспективная методика, позволяющая наряду с рентгенографией оценить выраженность структурных изменений, и, возможно, диагностировать заболевание на более ранней (рентгеноотрицательной) стадии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить возможности инструментальной диагностики с применением УЗИ и МРТ у пациентов с ОАСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 20 женщин в возрасте от 45 до 76 лет, страдающих ОАСК. Медиана возраста составила 55,5 (53,3; 66,8)

года. Диагноз ОАСК был установлен на основании критериев ACR [5]. До проведения исследования каждый пациент подписал добровольное информированное согласие, утвержденное Локальным этическим комитетом. В исследование не включались пациенты с вторичным характером ОА. При объективном обследовании оценивали наличие узлов Гебердена (УГ) и Бушара (УБ). У всех включенных в исследование пациенток наблюдалась узловатая форма поражения суставов: у 13 — изолированные узлы Гебердена, у 7 — сочетание узлов Гебердена и Бушара. Изолированного наличия узлов Бушара в исследуемой группе выявлено не было. У всех пациенток был определен уровень боли в суставах кисти в покое, при движениях и в ночное время с помощью визуальной-аналоговой шкалы (ВАШ). Дополнительно оценивалась выраженность утренней скованности в суставах кисти. Оценка выраженности боли и утренней скованности в суставах кисти производилась в миллиметрах (мм), где 0 — полное отсутствие боли, 100 — максимально выраженная боль. Так, выраженность болевого синдрома в покое, при движениях и в ночное время по ВАШ в среднем составила 26,4 (19,7) мм, 38,7 (25,2) мм и 25,6 (20,5) мм соответственно. Выраженность утренней скованности соответствовала 35,6 (26,6) мм. Степень функциональных нарушений, эстетическая неудовлетворенность внешним видом рук пациентками оценивались в баллах с помощью авторского опросника (табл. 1).

Средняя балльная оценка функциональных нарушений и эстетической неудовлетворенности внешним видом рук составила 1,50 (0,00; 4,75) и 4,95 (2,11) баллов соответственно. Общая характеристика группы представлена в таблице 2.

Всем пациенткам было выполнено комплексное обследование, включавшее рентгенографию, УЗИ и МРТ суставов кисти. Оценивались изменения в I пястно-фаланговом суставе, I межфаланговом суставе, дистальных и проксимальных межфаланговых суставах II–V пальцев обеих кистей. Рентгенограмма выполнялась в прямой (переднезадней) проекции с использованием стандартных режимов, на рентгенологическом аппарате DIRA-RG (Германия). Рентгенограммы были описаны совместно с рентгенологом Д.Н. Виноградовой в соответствии с классификацией по Н.С. Косинской [8], которая рекомендована обществом рентгенологов Санкт-Петербурга. Стадия устанавливалась в соответствии с выраженностью изменений в наиболее пораженном суставе рентгенологически. У 5 пациентов рентгенологическая

Таблица 1

Авторский опросник для оценки функциональных нарушений и эстетической неудовлетворенности внешним видом рук

Степень функциональных нарушений				
	Без затруднения (0 баллов)	С некоторым трудом (1 балл)	С большим трудом (2 балла)	Не могу выполнить (3 балла)
1. Можете ли Вы самостоятельно открыть/закрыть водопроводный кран?				
2. Можете ли Вы самостоятельно, не прибегая к посторонней помощи, в том числе специальным приспособлениям, выдавить зубную пасту из тюбика?				
3. Можете ли Вы удержать зубную щетку?				
4. Можете ли Вы самостоятельно одеться/раздеться, в том числе завязать/развязать шнурки на обуви, застегнуть/расстегнуть пуговицы или застежку-молнию?				
5. Можете ли Вы переставить тарелку или миску, наполненную едой?				
6. Можете ли Вы самостоятельно с помощью ножа нарезать мясо на куски?				
7. Можете ли вы самостоятельно очистить фрукты от кожуры?				
8. Можете ли вы самостоятельно повернуть ключ в замке?				
9. Можете ли вы самостоятельно открыть дверь автомобиля?				
10. Можете ли вы самостоятельно повернуть дверную ручку?				
11. Вам доступно письмо с помощью ручки или карандаша на листе бумаги?				
12. Можете ли вы самостоятельно разрезать бумагу с помощью ножниц?				
Степень эстетической неудовлетворенности				
	Нет (0 баллов)	Незначительно (1 балл)	Значительно (2 балла)	Очень сильно (3 балла)
1. Обеспокоены ли Вы внешним видом Ваших рук?				
2. Вы обеспокоены, что деформация будет прогрессировать?				
3. Вы задумывались о хирургической коррекции деформации пальцев кистей?				
4. Ощущаете ли Вы неудобство, если ваши руки оказываются на виду (в центре внимания)?				

стадия ОА в соответствии с классификацией по Н.С. Косинской соответствовала первой, у 9 пациентов — второй, у 6 пациентов — третьей. УЗИ выполнено на аппарате GE Vivid 4 (США) с использованием мультимастотного линейного датчика с частотой 5–12 мГц. Визуализация суставов осуществлялась в сагиттальной плоскости с тыльной поверхности кисти, оценка

наличия синовита проводилась по серой шкале (gray-scale). МРТ выполнялась на магнитно-резонансном томографе GE Signa 1,5 Тесла (США), проводилась в коронарной, сагиттальной и аксиальной проекциях, толщина срезов составляла 2 мм. Использовались следующие импульсные последовательности: Cor PD FatSat fFSE, Cor STIR fast IR, Cor T1 FSE, Cor T2 FSE

FatSat, Cor PD frFSE, Sag PD FatSat frFSE, Ax PD FatSat frFSE. Оценка теносиновита производилась без контрастирования в режиме STIR fast IR и FatSat frFSE, признаком теносиновита считалось повышение интенсивности МР-сигнала линейной формы, следующего по ходу волокон сухожилия. Оценка и сравнение методов обследования проводились совместно с врачами-рентгенологами И.В. Путиловой и И.В. Войдак по следующим параметрам: ширина суставной щели, наличие/отсутствие эрозий, размер остеофитов. Дополнительно по данным УЗИ и МРТ оценивали наличие синовита. Оценка по параметру «ширина суставной щели» производилась в баллах от 0 до 2 (где 0 — отсутствие сужения суставной щели, 1 — незначительное сужение, 2 — значительное сужение суставной щели). Размер остеофитов оценивали в миллиметрах. Наличие или отсутствие эрозий или синовита определяли качественно: 0 — отсутствие эрозий/синовита, 1 — наличие эрозий/синовита.

Анализ полученных данных проводили при помощи статистической программы IBM SPSS Statistics 24. Описательная статистика для количественных данных, согласованных с нормальным распределением, представлена в виде среднего и стандартного отклонения $M(SD)$, для несогласованных — медианы и верхних границ первого и третьего квартиля $Me(Q1;Q3)$. Нормальность выборочного распределения проверялась критерием Шапиро–Уилка. Для сравнения каждого из исследуемых параметров

Таблица 2

Общая характеристика исследуемой группы

Показатель	N=20
Возраст, годы	55,5 (53,3; 66,8)
Вариант узлового поражения:	
УГ	13
УБ	0
УГ + УБ	7
Стадия ОА (по Н.С. Косинской):	
I стадия	5
II стадия	9
III стадия	6
ВАШ в покое, мм	26,4 (19,7)
ВАШ при движениях, мм	38,7 (25,2)
ВАШ ночью, мм	25,6 (20,5)
Продолжительность УС, мм	35,6 (26,6)
Функция суставов ¹ , баллы	1,50 (0,00; 4,75)
Внешний вид рук ¹ , баллы	4,95 (2,11)

Примечание: ВАШ — визуально-аналоговая шкала боли; ОА — остеоартрит; УБ — узелки Бушара; УГ — узелки Гебердена; УС — утренняя скованность; ¹ — оценивались по авторскому опроснику.

(сужение суставной щели, размер остеофитов, наличие или отсутствие эрозий и синовита) по данным рентгенографии, УЗИ и МРТ, результаты исследования были изначально суммированы соответственно оцениваемому параметру и методу диагностики (табл. 3).

Такой способ обработки данных был выбран в связи тем, что методика выполнения

Таблица 3

Расчетные показатели суставного счета 20 суставов по данным трех методов исследования ($M(SD)$)

Метод диагностики	M (SD)	Число исследований, N
Суставной счет 20 суставов для параметра «сужение суставной щели», балл ($M(SD)$) ¹		
Рентгенография	18,2 (6,5)	20
УЗИ	12,6 (3,9)	20
МРТ	3,3 (4,6)	20
Всего	11,4 (8,0)	60
Суставной счет 20 суставов для параметра «размер остеофитов», мм ($M(SD)$) ²		
Рентгенография	14,3 (5,0)	20
УЗИ	17,2 (5,9)	20
МРТ	18,2 (7,8)	20
Всего	16,6 (6,4)	60
Суставной счет 20 суставов для параметра «эрозии», балл ($M(SD)$) ³		
Рентгенография	0,3 (0,6)	20
УЗИ	—	20
МРТ	4,0 (4,7)	20
Всего	1,4 (3,3)	60
Суставной счет 20 суставов для параметра «синовит», балл ($M(SD)$) ³		
Рентгенография	—	20
УЗИ	3,7 (4,1)	20
МРТ	8,7 (7,7)	20
Всего	4,1 (6,1)	60

Примечания.

¹ — оценка по параметру «ширина суставной щели» производилась в баллах от 0 до 2 (где 0 — отсутствие сужения суставной щели, 1 — незначительное сужение, 2 — значительное сужение суставной щели); ² — оценка размеров остеофитов производилась в миллиметрах; ³ — наличие или отсутствие эрозий или синовита определялась качественно (0 — отсутствие эрозий/синовита, 1 — наличие эрозий/синовита). МРТ — магнитно-резонансная томография; УЗИ — ультразвуковое исследование.

исследования и оценка изменений для каждого из 20 оцениваемых суставов не отличались. Объединенные данные сравнивали между тремя методами исследования при помощи общей линейной модели (General Linear Model) и многомерного дисперсионного анализа (MANOVA) с последующим post-hoc Bonferroni тестом [22] для попарного сравнения, если отвергалась (при $p < 0,05$) нулевая гипотеза (H_0), что выборки не различаются. Для определения наиболее чувствительного метода диагностики было проведено попарное сравнение тех параметров, по которым было получено различие для данных рентгенографии, УЗИ и МРТ (табл. 4).

Сравнение структурных характеристик суставов, полученных разными диагностическими методами, было также проведено с применением непараметрического анализа Kruskal–Wallis (KW) [23] для нескольких независимых выборок (см. рис. 1–4).

Для ответа на вопрос, какой из методов диагностики наиболее полно коррелирует с результатами объективного осмотра, выраженностью болевого синдрома и оценкой функционального статуса, данные по суставам были изначально суммированы соответственно оцениваемому параметру и методу диагностики. Суммарные данные для каждого исследования были разбиты на три кластера (для каждого из оцениваемых параметров) при помощи метода K-means analysis [24]. Для этого все четыре суммарных показателя для каждого метода исследования сначала были автоматически стандартизированы, а после — разделены на кластеры. Значимость каждой кластеризации, проведенной отдельно для суммарных данных каждого из методов диагностики, была проверена непараметрическим Kruskal–Wallis-тестом (для нескольких независимых выборок), который позволил сравнить кластеры суммарных показателей.

Таблица 4

Попарное сравнение результатов рентгенографии, УЗИ и МРТ при исследовании суставной щели, остеофитов, эрозий и синовита (разница средних величин)

Исследуемый параметр	Метод диагностики	Метод диагностики для сравнения	Разница средних величин	Уровень значимости (p)
Суставная щель	РГ*	УЗИ	5,600	0,003
		МРТ	14,900	0,000
	УЗИ	РГ	–5,600	0,003
		МРТ	9,300	0,000
	МРТ	РГ	–14,900	0,000
		УЗИ	–9,300	0,000
Остеофиты	РГ	УЗИ	–2,895	0,463
		МРТ	–3,855	0,178
	УЗИ	РГ	2,895	0,463
		МРТ	–0,960	1,000
	МРТ	РГ	3,855	0,178
		УЗИ	0,960	1,000
Эрозии	РГ	УЗИ	0,250	1,000
		МРТ	–3,750	0,000
	УЗИ	РГ	20,250	1,000
		МРТ	–4,000	0,000
	МРТ	РГ	3,750	0,000
		УЗИ	4,000	0,000
Синовит	РГ	УЗИ	–3,700	0,071
		МРТ	–8,700	0,000
	УЗИ	РГ	3,700	0,071
		МРТ	–5,000	0,008
	МРТ	РГ	8,700	0,000
		УЗИ	5,000	0,008

Примечание: МРТ — магнитно-резонансная томография; РГ — рентгенография; УЗИ — ультразвуковое исследование.

Кроме того, результаты шкал и опросников были, в свою очередь, стандартизированы и классифицированы при помощи K-means analysis, CrossTab-метода [25] и Pearson Chi-Square-теста [26]. Значимость полученного результата была проверена с использованием суммарных данных, полученных при помощи рентгенографии, УЗИ и МРТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе полученных данных с использованием многомерного дисперсионного анализа (MANOVA) было выявлено несоответствие между результатами исследований, полученных при помощи рентгенографии, УЗИ и МРТ по некоторым параметрам. Так, расхождения были найдены для суставной щели ($F(2,60)=43,4$; $p<0,001$), эрозий ($F(2,60)=13,4$; $p<0,001$) и синовита ($F(2,60)=15,1$; $p<0,001$). Только размер остеофитов не зависел от примененного метода диагностики ($F(2,60)=2,0$; $p=0,14$). Непараметрический анализ Kruskal–Wallis показал сходный результат — различия были найдены для трех параметров: сужения суставной щели ($F(2,60)=35,2$; $p<0,001$) (рис. 1), эрозий ($KW(2,60)=35,9$; $p<0,001$) (рис. 2) и синовита ($KW(2,60)=25,6$; $p<0,001$) (рис. 3). Размеры остеофитов были сопоставимы и не зависели от метода диагностики ($KW(2,60)=5,7$; $p=0,05$) (рис. 4).

При оценке чувствительности путем парного сравнения изучаемых параметров нами были получены следующие результаты.

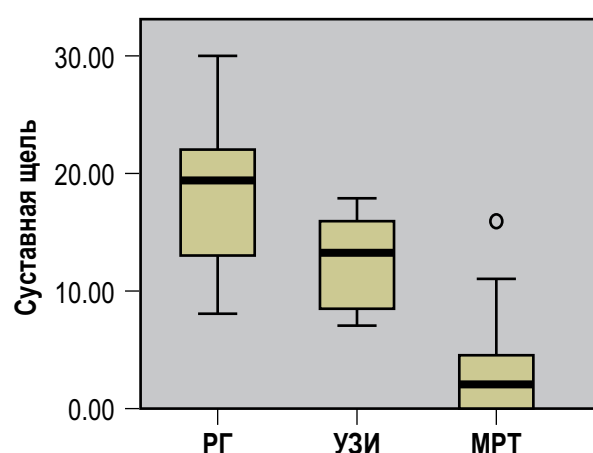


Рис. 1. Сравнение результатов рентгенографии (РГ), ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) по параметру «суставная щель» непараметрическим анализом Kruskal–Wallis. (Обозначения здесь и на рис. 2–4)

Степень сужения суставной щели лучше всего определялась на рентгенографии, в то время как точность МРТ оказалась наименьшей.

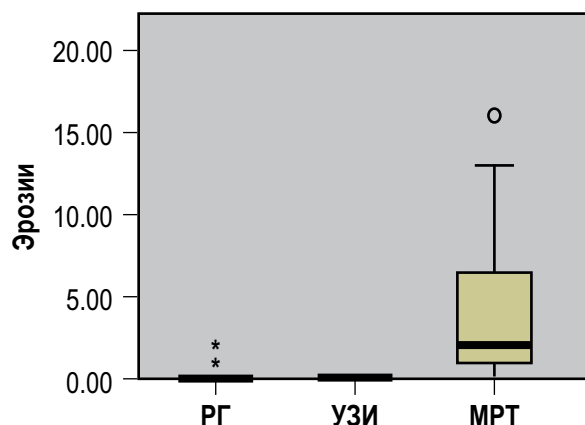


Рис. 2. Сравнение результатов РГ, УЗИ и МРТ по параметру «эрозия» непараметрическим анализом Kruskal–Wallis

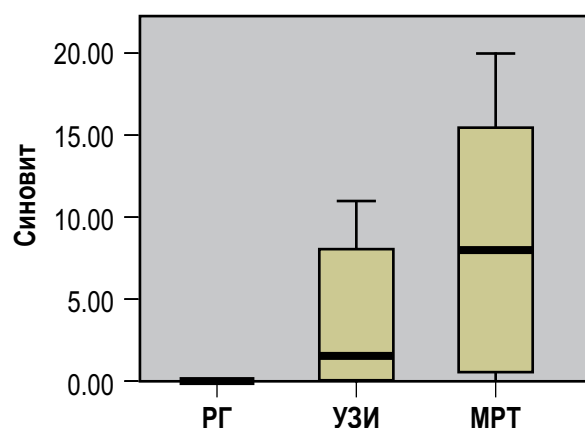


Рис. 3. Сравнение результатов РГ, УЗИ и МРТ по параметру «синовит» непараметрическим анализом Kruskal–Wallis

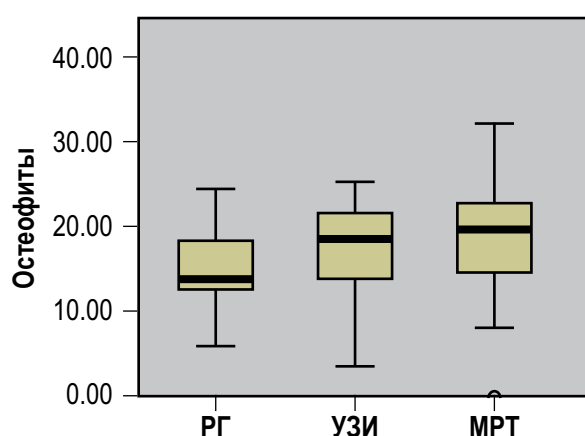


Рис. 4. Сравнение результатов РГ, УЗИ и МРТ по параметру «остеофиты» непараметрическим анализом Kruskal–Wallis

МРТ была наиболее чувствительным методом для визуализации эрозий и синовита по сравнению с УЗИ и рентгенографией (табл. 4).

При сравнении кластеров «рентгенография», «УЗИ» и «МРТ» и кластеров шкал боли, утренней скованности, степени функциональной недостаточности и неудовлетворенности внешним видом рук при помощи CrossTab-метода и теста Pearson Chi-Square закономерностей между клинико-функциональными параметрами и результатами инструментального обследования получено не было ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что только при помощи стандартной рентгенографии достоверно определялась степень сужения суставной щели. Полученные данные идут вразрез с работами L. Mancarella [21] и B. Moller [27], где была выявлена корреляция между толщиной хряща, определяемой с помощью УЗИ, и определяемой рентгенологически степенью сужения суставной щели. Однако оценка степени сужения суставной щели при помощи УЗИ может быть затруднительна и не всегда адекватна в связи с фокусировкой исследования только на периферическую область, тогда как центральная часть сустава находится вне доступа УЗИ. Поскольку согласно рекомендациям WHO/ILAR (World Health Organisation/International League of Associations for Rheumatology), ширину суставной щели следует измерять в наиболее суженном участке, в случае, если подобный участок расположен в центральной части сустава, метод УЗ-диагностики может быть не адекватным данной задаче. Следует также принять во внимание, что остеофиты могут еще больше уменьшать и так ограниченное костной тканью акустическое «окно» и таким образом увеличивать погрешность измерений [20]. Последнее может быть связано как с физическими свойствами ультразвука, так и с отсутствием стандартизированных методик проведения УЗИ и оценки степени сужения суставной щели. При оценке результатов исследования необходимо учитывать, что ширина суставной щели в норме может варьировать в зависимости от роста и конституции отдельно взятого человека. В нашем исследовании использовалась балльная оценка сужения суставной щели (вариант нормы, незначительное сужение и значительное сужение), которая весьма субъективна и зависит от врача функциональной диагностики и/или рентгенолога [28]. МРТ, в отличие от УЗИ, менее

зависимо от оператора, однако все исследования, проводимые по данной теме, не стандартизированы [29].

Поиск более чувствительных методов визуализации остеофитов, потери хрящевой ткани в настоящее время актуален, поскольку ранняя диагностика ОАСК позволяет своевременно и эффективно назначить хондропротекторы на еще сохранный суставной хрящ. Именно поэтому некоторыми исследователями предпринимались попытки диагностики заболевания на более ранней (рентгенонегативной) стадии с применением УЗИ и МРТ. В связи с этим представляется чрезвычайно важным тот факт, что проведенное нами исследование показало хорошую корреляцию между тремя методами определения размеров остеофитов. Полученные нами результаты соответствуют ряду литературных данных. Так, A. Iagnosso и соавторы [30] при сравнении МРТ и УЗИ обнаружили, что гиперэхогенные выступы по данным УЗИ соответствуют остеофитам, определяемым по МРТ. В то же время в исследованиях I. Naugen [31] и W. Kwok [32] МРТ оказалась более чувствительным методом по сравнению с рентгенографией в возможности выявления остеофитов благодаря визуализации сустава в нескольких плоскостях. Тем не менее в настоящее время эти методики не нашли широкого распространения в диагностике ОАСК [33].

В 2007 году A. Grainger и соавторы [34] сообщили о большей чувствительности МРТ для обнаружения эрозий при ОАСК по сравнению со стандартной рентгенографией. Эти данные впоследствии были подтверждены рядом исследований, в частности R. Wittoek в 2010 году [35] и работами I. Naugen [31], W. Kwok [32] в 2011 году. Примечательно то, что МРТ позволяет обнаружить не только большее количество эрозий у пациентов с эрозивным ОАСК по данным рентгенографии, но и выявить эрозии при рентгенографически неэрозивном (рентгенонегативном) варианте ОАСК. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы: МРТ оказалась наиболее чувствительным методом при визуализации эрозий, в то время как по данным рентгенографии эрозии встречались значительно реже. В нашем исследовании по данным УЗИ эрозии встречались также редко. Однако другие исследователи (Wittoek R. et al., 2010) показали, что структурные изменения (в том числе и эрозии), определяемые по УЗИ, были сопоставимы с данными МРТ как эталонного исследования [35]. Такое не-

соответствие может быть обусловлено рядом причин. Так, из-за анатомических особенностей сустава визуализация суставного хряща ограничена измененными периферическими структурами сустава, в частности — остеофитами [36]. Присутствие последних искажает акустическое «окно», тем самым усложняя оценку состояния структур сустава. Кроме того, в суставах с выраженными изменениями порой трудно определить точку, в которой начинается эрозия и заканчивается остеофит.

Традиционная рентгенография не дает информации о состоянии синовиальной оболочки, количестве жидкости в полости сустава и, как следствие, наличии синовита. Возможность УЗИ и МРТ определять минимально выраженный синовит в межфаланговых суставах подтверждена многими авторами [21, 37–40]. При этом чувствительность УЗИ при определении выраженности синовита сопоставима с МРТ [35]. Однако по нашим данным, чувствительность МРТ в выявлении синовита оказалась значительно выше, чем при УЗИ. Возможно, такое несоответствие связано с применением в указанных работах дополнительно доплерографического исследования, которое мы не использовали. R. Wakefield рекомендует давать количественную характеристику синовита, складывающуюся из оценки количества жидкости в полости сустава, толщины синовиальной оболочки и степени ее васкуляризации [41].

При ОА крупных суставов давно отмечена корреляция выраженности дегенеративных изменений со степенью функциональных нарушений, в то же время вопрос такого соответствия при ОАСК остается дискуссионным. Литературные данные носят противоречивый характер и не позволяют однозначно определить насколько функциональные нарушения, выраженность болевого синдрома в кистях соответствуют структурным изменениям, выявленным с помощью разных методов обследования суставов. По мнению одних авторов, при УЗИ, как и при рентгенологическом исследовании, степень выраженности морфологических признаков ОА не всегда соответствует уровню болевого синдрома [42]. В результатах Роттердамского [43] и Фрамингемского [44] исследований, наоборот, отмечена положительная корреляция между наличием эрозий по данным МРТ и выраженностью боли и скованности в суставах кистей. Схожие результаты получены и I. Naugen [45]: умеренный или выраженный синовит, эрозии и остеофиты напрямую независимо друг от друга коррели-

ровали со степенью болезненности суставов, однако достоверной связи между интенсивностью боли и общим счетом по опросникам AUSCAN и AIMS-2 не было. Полученные нами данные не выявили корреляции между выраженностью боли по шкале ВАШ, функциональными нарушениями, эстетической неудовлетворенностью и структурными изменениями по рентгенографии, УЗИ и МРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, можно утверждать, что основой диагностики и стратификации по стадиям ОАСК остается стандартная рентгенография. Данное исследование должно выполняться всем пациентам без исключения при подозрении на патологию суставов кисти. УЗИ и МРТ в настоящее время носят вспомогательный характер, однако представляют большой интерес ввиду возможности выявления минимально выраженного синовита и рентгеногегативного эрозивного варианта ОАСК. УЗИ, в отличие от МРТ, рассматривается как наиболее перспективный метод дополнительного обследования суставов. Результаты нашего исследования показали, что применение рутинного УЗИ не позволяет должным образом провести оценку наличия синовита, так как требуется дополнительная диагностика с применением доплерографического исследования, а также внедрение стандартов проведения и интерпретации результатов исследования. Таким образом, полученные нами результаты не подтвердили гипотезу о возможности диагностики патологического процесса на более ранней стадии с применением УЗИ и МРТ, так как не была доказана большая чувствительность данных методов в выявлении сужения суставной щели и размеров остеофитов.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам первого и второго отделений рентгеновской компьютерной томографии и лично их заведующим Морозову Алексею Николаевичу и Сорочинскому Сергею Петровичу.

ЛИТЕРАТУРА

1. O'Neill T., McCabe P., McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2018; 32(2): 312–26.

2. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(2): 120–4.
3. Gabay O., Gabay C. Hand osteoarthritis: New insights. *Joint Bone Spine*. 2013; 80(2): 130–4.
4. Sakellariou G., Conaghan P., Zhang W. et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(9): 1484–94.
5. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990; 33: 1601–10.
6. Смирнов А.В. Атлас рентгенологической диагностики первичного остеоартроза. М.: ИМА-ПРЕСС; 2010.
7. Kellgren J., Lawrence J. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957; 16(4): 494–502.
8. Косинская Н.С., Рохлин Д.Г. Рабочая классификация и общая характеристика поражений костно-суставного аппарата. Л.: Медгиз; 1961.
9. Балабанова Р.М. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении. Современная ревматология. 2013; (3): 67–70.
10. Buckland-Wright C. Subchondral bone changes in hand and knee osteoarthritis detected by radiography. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004; 12: 10–9.
11. Bijsterbosch J., Watt I., Meulenbelt I. et al. Clinical and radiographic disease course of hand osteoarthritis and determinants of outcome after 6 years. *Ann Rheum Dis*. 2010; 70(1): 68–73.
12. Egger P., Cooper C., Hart D.J. et al. Patterns of joint involvement in osteoarthritis of the hand: the Chingford Study. *J Rheumatol*. 1995; 22(8): 1509–13.
13. Haugen I., Slatkowsky-Christensen B., Bøyesen P. et al. MRI findings predict radiographic progression and development of erosions in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 75(1): 117–23.
14. Mancarella L., Addimanda O., Pelotti P. et al. Ultrasound detected inflammation is associated with the development of new bone erosions in hand osteoarthritis: a longitudinal study over 3.9 years. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23(11): 1925–32.
15. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
16. Волков К.Ю., Свиницкая И.С., Тыренко В.В. и др. Ультразвуковая диагностика в ревматологии: возможности и перспективы. *PMЖ*. 2020; 28(7): 9–13.
17. McDonald D., Leopold G. Ultrasound B-scanning in the differentiation of Baker's cyst and thrombophlebitis. *Br J Radiol*. 1972; 45(538): 729–32.
18. Cooperberg P., Tsang I., Truelove L., Knickerbocker W. Gray Scale Ultrasound in the Evaluation of Rheumatoid Arthritis of the Knee. *Radiology*. 1978; (3): 759–63.
19. Dasgupta B., Cimmino M.A., Maradit-Kremers H. et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(4): 484–92.
20. Keen H., Wakefield R., Grainger A. et al. Can ultrasonography improve on radiographic assessment in osteoarthritis of the hands? A comparison between radiographic and ultrasonographic detected pathology. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(8): 1116–20.
21. Mancarella L., Magnani M., Addimanda O. et al. Ultrasound-detected synovitis with power Doppler signal is associated with severe radiographic damage and reduced cartilage thickness in hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18(10): 1263–8.
22. Armstrong R. When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2014; 34(5): 502–8.
23. Richardson A. Nonparametric Statistics for Non-Statisticians: A Step-by-Step Approach by Gregory W. Corder, Dale I. Foreman. *International Statistical Review*. 2010; 78(3): 451–2.
24. MacQueen J. Some methods for classification and analysis of multivariate observations. *Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Volume 1: Statistics*, 281–97, University of California Press, Berkeley, Calif., 1967.
25. Andersen A.H. Multidimensional Contingency Tables. *Scandinavian Journal of Statistics*. 1974; 1(3): 115–27.
26. Greenwood P.E., Nikulin M.S. A guide to chi-squared testing. NY: John Wiley & Sons; 1996.
27. Möller B., Bonel H., Rotzetter M. et al. Measuring finger joint cartilage by ultrasound as a promising alternative to conventional radiograph imaging. *Arthritis & Rheumatism*. 2009; 61(4): 435–41.
28. Möller I., Bong D., Naredo E. et al. Ultrasound in the study and monitoring of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16: S4–S7.
29. Кудинский Д.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И. Сравнение рентгенографии и магнитно-резонансной томографии при диагностике остеоартрита суставов кистей. Научно-практическая ревматология. 2019; 57(1): 91–9.
30. Iagnocco A., Perella C., D'Agostino M. et al. Magnetic resonance and ultrasonography real-time fusion imaging of the hand and wrist in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011; 50(8): 1409–13.
31. Haugen I., Bøyesen P., Slatkowsky-Christensen B. et al. Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 71(3): 345–50.
32. Kwok W., Kortekaas M., Reijnders M. et al. MRI in hand osteoarthritis: validation of the oslo hand osteoarthritis mri-scoring method and association with pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19: s26–s27.
33. Hammer H., Iagnocco A., Mathiessen A. et al. Global ultrasound assessment of structural lesions in osteoarthritis: a reliability study by the OMERACT ultrasonography group on scoring cartilage and osteophytes in finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2014; 75(2): 402–7.

34. Grainger A., Farrant J., O'Connor P. et al. MR imaging of erosions in interphalangeal joint osteoarthritis: is all osteoarthritis erosive? *Skeletal Radiol.* 2007; 36(8): 737–45.
35. Wittoek R., Jans L., Lambrecht V. et al. Reliability and construct validity of ultrasonography of soft tissue and destructive changes in erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a comparison with MRI. *Ann Rheum Dis.* 2010; (2): 278–83.
36. Möller I., Bong D., Naredo E. et al. Ultrasound in the study and monitoring of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008; 16: S4–S7.
37. Keen H., Wakefield R., Grainger A. et al. An ultrasonographic study of osteoarthritis of the hand: Synovitis and its relationship to structural pathology and symptoms. *Arthritis & Rheumatism.* 2008; 59(12): 1756–63.
38. Vlychou M., Koutroumpas A., Malizos K., Sakkas L. Ultrasonographic evidence of inflammation is frequent in hands of patients with erosive osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009; 17(10): 1283–7.
39. Keen H., Wakefield R., Hensor E. et al. Response of symptoms and synovitis to intra-muscular methylprednisolone in osteoarthritis of the hand: an ultrasonographic study. *Rheumatology.* 2010; 49(6): 1093–1100.
40. Kortekaas M., Kwok W., Reijnders M. et al. Pain in hand osteoarthritis is associated with inflammation: the value of ultrasound. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(7): 1367–9.
41. Wakefield R.J., Balint P.V., Szkudlarek M. et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005; 32(12): 2485–7.
42. Цурко В.В. Остеоартроз: проблема гериатрии. М.: Нью-диамед; 2004.
43. Dahaghin S. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(5): 682–7.
44. Haugen I., Englund M., Aliabadi P. et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(9): 1581–6.
45. Haugen I., Bøyesen P., Slatkowsky-Christensen B. et al. Associations between MRI-defined synovitis, bone marrow lesions and structural features and measures of pain and physical function in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 71(6): 899–904.
3. Gabay O., Gabay C. Hand osteoarthritis: New insights. *Joint Bone Spine.* 2013; 80(2): 130–4.
4. Sakellariou G., Conaghan P., Zhang W. et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(9): 1484–94.
5. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1601–10.
6. Smirnov A.V. Atlas rentgenologicheskoi diagnostiki pervichnogo osteoartroza [Atlas of radiographic diagnosis of primary osteoarthritis]. Moskva: IMA-PRESS Publ.; 2010. (in Russian).
7. Kellgren J., Lawrence J. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957; 16(4): 494–502.
8. Kosinskaya N.S., Rokhlin D.G. Rabochaya klassifikatsiya i obshchaya kharakteristika porazhenii kostno-sustavnogo apparata [Working classification and general characteristics of lesions of the osteoarticular apparatus]. Leningrad: Medgiz Publ.; 1961. (in Russian).
9. Balabanova R.M. Osteoartroz ili osteoartrit? Sovremennoye predstavleniye o bolezni i yeye lechenii [Osteoarthritis or osteoarthritis? Modern understanding of the disease and its treatment]. *Sovremennaya revmatologiya.* 2013; (3): 67–70. (in Russian).
10. Buckland-Wright C. Subchondral bone changes in hand and knee osteoarthritis detected by radiography. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004; 12: 10–9.
11. Bijsterbosch J., Watt I., Meulenbelt I. et al. Clinical and radiographic disease course of hand osteoarthritis and determinants of outcome after 6 years. *Ann Rheum Dis.* 2010; 70(1): 68–73.
12. Egger P., Cooper C., Hart D.J. et al. Patterns of joint involvement in osteoarthritis of the hand: the Chingford Study. *J Rheumatol.* 1995; 22(8): 1509–13.
13. Haugen I., Slatkowsky-Christensen B., Bøyesen P. et al. MRI findings predict radiographic progression and development of erosions in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 75(1): 117–23.
14. Mancarella L., Addimanda O., Pelotti P. et al. Ultrasound detected inflammation is associated with the development of new bone erosions in hand osteoarthritis: a longitudinal study over 3.9 years. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23(11): 1925–32.
15. Nasonov Ye.L. Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii [Russian clinical guidelines]. *Revmatologiya.* Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2017. (in Russian).
16. Volkov K.Yu., Svintsitskaya I.S., Tyrenko V.V. i dr. Ul'trazvukovaya diagnostika v revmatologii: vozmozhnosti i perspektivy [Ultrasound diagnostics in rheumatology: possibilities and prospects]. *RMZH Publ.* 2020; 28(7): 9–13. (in Russian).
17. McDonald D., Leopold G. Ultrasound B-scanning in the differentiation of Baker's cyst and thrombophlebitis. *Br J Radiol.* 1972; 45(538): 729–32.

REFERENCES

1. O'Neill T., McCabe P., McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2018; 32(2): 312–26.
2. Balabanova R.M., Erdes Sh.F. Rasprostranennost' revmaticheskikh zabolevaniy v Rossii v 2012–2013 gg. [The prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2015; 53(2): 120–4. (in Russian).

18. Cooperberg P., Tsang I., Truelove L., Knickerbocker W. Gray Scale Ultrasound in the Evaluation of Rheumatoid Arthritis of the Knee. *Radiology*. 1978; (3): 759–63.
19. Dasgupta B., Cimmino M.A., Maradit-Kremers H. et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(4): 484–92.
20. Keen H., Wakefield R., Grainger A. et al. Can ultrasonography improve on radiographic assessment in osteoarthritis of the hands? A comparison between radiographic and ultrasonographic detected pathology. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(8): 1116–20.
21. Mancarella L., Magnani M., Addimanda O. et al. Ultrasound-detected synovitis with power Doppler signal is associated with severe radiographic damage and reduced cartilage thickness in hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18(10): 1263–8.
22. Armstrong R. When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2014; 34(5): 502–8.
23. Richardson A. Nonparametric Statistics for Non-Statisticians: A Step-by-Step Approach by Gregory W. Corder, Dale I. Foreman. *International Statistical Review*. 2010; 78(3): 451–2.
24. MacQueen J. Some methods for classification and analysis of multivariate observations. *Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Volume 1: Statistics*, 281–97, University of California Press, Berkeley, Calif., 1967.
25. Andersen A.H. Multidimensional Contingency Tables. *Scandinavian Journal of Statistics*. 1974; 1(3): 115–27.
26. Greenwood P.E., Nikulin M.S. A guide to chi-squared testing. NY: John Wiley & Sons; 1996.
27. Möller B., Bonel H., Rotzetter M. et al. Measuring finger joint cartilage by ultrasound as a promising alternative to conventional radiograph imaging. *Arthritis & Rheumatism*. 2009; 61(4): 435–41.
28. Möller I., Bong D., Naredo E. et al. Ultrasound in the study and monitoring of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16: S4–S7.
29. Kudinskiĭ D.M., Smirnov A.V., Alekseyeva L.I. Sravneniye rentgenografii i magnitno-rezonansnoĭ tomografii pri diagnostike osteoartrita sustavov kisteĭ [Comparison of radiography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteoarthritis of the joints of the hands]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019; 57(1): 91–9. (in Russian).
30. Iagnocco A., Perella C., D'Agostino M. et al. Magnetic resonance and ultrasonography real-time fusion imaging of the hand and wrist in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011; 50(8): 1409–13.
31. Haugen I., Bøyesen P., Slatkowsky-Christensen B. et al. Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 71(3): 345–50.
32. Kwok W., Kortekaas M., Reijnierse M. et al. MRI in hand osteoarthritis: validation of the oslo hand osteoarthritis mri-scoring method and association with pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19: s26–s27.
33. Hammer H., Iagnocco A., Mathiessen A. et al. Global ultrasound assessment of structural lesions in osteoarthritis: a reliability study by the OMERACT ultrasonography group on scoring cartilage and osteophytes in finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2014; 75(2): 402–7.
34. Grainger A., Farrant J., O'Connor P. et al. MR imaging of erosions in interphalangeal joint osteoarthritis: is all osteoarthritis erosive? *Skeletal Radiol*. 2007; 36(8): 737–45.
35. Wittoek R., Jans L., Lambrecht V. et al. Reliability and construct validity of ultrasonography of soft tissue and destructive changes in erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a comparison with MRI. *Ann Rheum Dis*. 2010; (2): 278–83.
36. Möller I., Bong D., Naredo E. et al. Ultrasound in the study and monitoring of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16: S4–S7.
37. Keen H., Wakefield R., Grainger A. et al. An ultrasonographic study of osteoarthritis of the hand: Synovitis and its relationship to structural pathology and symptoms. *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 59(12): 1756–63.
38. Vlychou M., Koutroumpas A., Malizos K., Sakkas L. Ultrasonographic evidence of inflammation is frequent in hands of patients with erosive osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009; 17(10): 1283–7.
39. Keen H., Wakefield R., Hensor E. et al. Response of symptoms and synovitis to intra-muscular methylprednisolone in osteoarthritis of the hand: an ultrasonographic study. *Rheumatology*. 2010; 49(6): 1093–1100.
40. Kortekaas M., Kwok W., Reijnierse M. et al. Pain in hand osteoarthritis is associated with inflammation: the value of ultrasound. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(7): 1367–9.
41. Wakefield R.J., Balint P.V., Szkudlarek M. et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005; 32(12): 2485–7.
42. Tsurko V.V. Osteoartroz: problema geriatrii [Osteoarthritis: a problem in geriatrics]. Moskva: N'yū-diamed Publ.; 2004. (in Russian).
43. Dahaghin S. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(5): 682–7.
44. Haugen I., Englund M., Aliabadi P. et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(9): 1581–6.
45. Haugen I., Bøyesen P., Slatkowsky-Christensen B. et al. Associations between MRI-defined synovitis, bone marrow lesions and structural features and measures of pain and physical function in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 71(6): 899–904.

DOI: 10.56871/7797.2022.94.16.004

УДК 611.345+616.345-06-07-08-092.9+615.033+661.12+615.28+547.458.88

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ МЕСАЛАЗИНА ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ: АКТУАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

© Юрий Павлович Успенский^{1, 2}, Сергей Витальевич Иванов^{1, 2}, Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Андрей Михайлович Сарана³, Руслан Орестович Древал⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

⁴ Некоммерческое партнерство «Центр социальной экономики». 119421, Москва, Ленинский пр., д. 111, корп. 1

Контактная информация: Иванов Сергей Витальевич — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: ivanov.sv@mail.ru

Поступила: 23.05.2022

Одобрена: 25.08.2022

Принята к печати: 01.09.2022

РЕЗЮМЕ. В статье описана роль пероральных препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) в структуре базисной терапии язвенного колита согласно действующим клиническим рекомендациям. Показаны результаты актуальных эпидемиологических исследований, отражающих особенности применения пероральных препаратов 5-АСК в клинической практике в разрезе протяженности поражения толстой кишки, отмечена высокая частота использования монотерапии пероральными препаратами 5-АСК. Представлен спектр применяемых в настоящее время пероральных препаратов 5-АСК и их особенности, определяющие поступление действующего вещества в слизистую оболочку пораженных участков толстой кишки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит; 5-аминосалициловая кислота; месалазин.

ORAL MESALAZINE DRUGS FOR ULCERATIVE COLITIS: CURRENT CLINICAL PRACTICE

© Yury P. Uspenskiy^{1, 2}, Sergey V. Ivanov^{1, 2}, Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Andrey M. Sarana³, Ruslan O. Dreval⁴

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, Leo Tolstoy str., 6–8

³ Saint-Petersburg State University. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya Embankment, 7–9

⁴ Non-profit organization “Center for Social Economy”. 119421, Moscow, Leninsky pr., 111, Build 1

Contact information: Sergei V. Ivanov — PhD, Associate Professor of Department of internal diseases of Dentistry faculty. E-mail: ivanov.sv@mail.ru

Received: 23.05.2022

Revised: 25.08.2022

Accepted: 01.09.2022

SUMMARY. The article represents the role of oral 5-aminosalicylic acid(5-ASA) drugs in the structure of the basic therapy of ulcerative colitis according to current clinical guidelines. The results of current epidemiological studies reflecting the features of the use of oral preparations 5-ASA in clinical practice in the context of the length of colon lesions are presented, a high frequency of use of monotherapy with oral 5-ASA preparations were noted. The spectrum of currently used oral preparations 5-ASA and their features that determine the flow of the active substance into the mucous membrane of the affected areas of the colon are presented.

KEY WORDS: ulcerative colitis; 5-aminosalicylic acid; mesalazine.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) относится к воспалительным заболеваниям кишечника, является хроническим иммунным заболеванием толстой кишки. При ЯК, в отличие от болезни Крона, поражается только толстая кишка (исключением служит развитие ретроградного илеита), воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой кишки и носит диффузный характер.

Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 тыс. человек, распространенность достигает 505 на 100 тыс. человек. Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены, но согласно данным отдельных эпидемиологических исследований, она составляет 19,3–29,8 на 100 тыс. населения.

В последние десятилетия в России, как и во всем мире, отмечается неуклонный рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника. Так, по данным Министерства здравоохранения РФ, прирост заболеваемости ЯК с 2012 по 2015 годы составил 31,7%. Активное течение ЯК значительно снижает качество жизни пациентов, пациенты нуждаются в пожизненном наблюдении и постоянной поддерживающей противорецидивной терапии, а в случае недостаточной эффективности медикаментозного лечения — усилении терапии путем «переключения» на другие группы лекарственных препаратов, в том числе с использованием генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). Данная патология поражает преимущественно лиц трудоспособного возраста и даже при адекватной терапии может сопровождаться развитием тяжелых осложнений, требующих хирургического лечения и приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов [2–4, 10].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Терапия ЯК предполагает дифференцированный подход в зависимости от фазы течения заболевания (обострение или ремиссия) и эффективности и переносимости ранее назначавшейся терапии. Используются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикоиды, иммуносупрессоры и ГИБТ [3, 8, 9].

В ряду препаратов, используемых для лечения пациентов с ЯК, препараты 5-АСК

играют ключевую роль и применяются как для индукции ремиссии, так и для последующего противорецидивного лечения. Препараты месалазина используются для системной терапии (в пероральных лекарственных формах) и для местной терапии (ректальные формы). Ректальные формы позволяют добиться высокой концентрации действующего вещества в слизистой оболочке прямой кишки, поэтому при язвенном проктите, согласно действующим рекомендациям, предпочтение должно отдаваться ректальным формам 5-АСК в качестве монотерапии, а при тотальном и левостороннем поражении толстой кишки должна проводиться комбинированная терапия пероральными и ректальными формами 5-АСК.

Глюкокортикоиды при ЯК назначаются только для индукции ремиссии, прежде всего при неэффективности препаратов 5-АСК: используются системные и топические глюкокортикоиды, при этом системные препараты, как правило, назначаются внутривенно с переходом на пероральный прием. Использование как системных, так и топических глюкокортикоидов предполагает курсовое лечение продолжительностью не более 12 недель, в первую очередь для предотвращения побочных эффектов гормональной терапии. При планировании данного курса лечения должно быть принято решение о том, какой будет поддерживающая терапия после достижения ремиссии. Как правило, по решению врача для поддержания ремиссии при ЯК назначаются либо препараты 5-АСК, либо иммуносупрессоры — тиопурины. Но в существующей клинической практике назначение тиопуринов сопряжено с необходимостью постоянно мониторировать риск появления широкого спектра побочных эффектов данной иммуносупрессивной терапии, которые, к сожалению, могут развиваться в любой срок от момента назначения данного лечения, даже после многолетнего периода хорошей переносимости используемого препарата. В том числе по этой причине практикующие врачи, когда это возможно, пытаются удержать ремиссию на высоких дозах препаратов 5-АСК, также комбинируя пероральные и ректальные формы месалазина.

В отличие от глюкокортикоидов, тиопурины, напротив, используются только для поддержания ремиссии, подавляя активность иммунной системы. При назначении данной группы препаратов их действие развивается в среднем в течение трех месяцев от начала

лечения. По причине длительности развития эффекта тиопурины, как правило, назначаются на фоне терапии глюкокортикоидами с последующим продолжением лечения после завершения курса гормональной терапии, поскольку в таком случае полноценное развитие иммуносупрессивного эффекта можно ожидать до момента завершения курса глюкокортикоидов.

Наиболее высокотехнологичным и высокоэффективным методом терапии ЯК является использование препаратов ГИБТ, которые могут использоваться как для индукции, так и для поддержания ремиссии у пациентов с ЯК в тех случаях, когда не удалось достичь клинического ответа на предшествующую терапию. Используются различные группы препаратов ГИБТ: антиФНО, антиинтегриновые препараты, моноклональные антитела к интерлейкинам 12/23. ГИБТ является дорогостоящим лечением, и, как правило, пациенты получают терапию препаратами ГИБТ в рамках льготного обеспечения или в рамках получения высокотехнологичных видов медицинской помощи.

Общие подходы к терапии ЯК с учетом тяжести обострения заболевания и протяженности поражения толстой кишки представлены в таблице 1.

Таким образом, структура терапии пациентов с ЯК определяется активностью заболевания, протяженностью поражения и результатом использования терапии в анамнезе, но первой линией терапии всегда являются препараты 5-АСК.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ 5-АСК В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Поскольку препараты 5-АСК являются основой терапии пациентов с ЯК, большой практический интерес представляет их использование в существующей клинической практике в разрезе особенностей течения заболевания.

В 2020 г. было проведено одномоментное эпидемиологическое исследование, одной из целей которого было изучение применения различных групп препаратов, используемых для терапии ЯК в амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга [5, 6]. В рамках данного исследования была собрана ретроспективная информация за период 2018–2020 гг. о клинических особенностях течения заболевания и используемой терапии пациентов с ЯК, находившихся на лечении в 42 амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга. Помимо сведений о назначенных группах лекарственных препаратов базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) была собрана специфичная информация о тяжести течения ЯК, протяженности поражения желудочно-кишечного тракта и о других характеристиках заболевания.

Степень тяжести течения заболевания в изучаемой группе пациентов с ЯК представлена на рисунке 1.

Таким образом, почти 1/2 общего числа пациентов, наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях, имели

Таблица 1

Общие подходы к использованию различных групп препаратов в лечении пациентов с язвенным колитом

General approaches to the use of different groups of drugs in the treatment of patients with ulcerative colitis

Локализация поражения	Тяжесть атаки	Первая линия терапии	Усиление/изменение терапии
Проктит	Легкая и среднетяжелая атака	Ректальные формы 5-АСК	Ректальные глюкокортикоиды, пероральные формы 5-АСК, системные глюкокортикоиды, иммуносупрессоры
	Тяжелая атака	Системные глюкокортикоиды + ректальные формы 5-АСК или ректальные формы глюкокортикоидов	Иммуносупрессоры
Левостороннее и тотальное поражение	Легкая и среднетяжелая атака	Пероральные формы 5-АСК + ректальные формы 5-АСК	Ректальные, системные, топические глюкокортикоиды, иммуносупрессоры, ГИБТ
	Тяжелая атака	Системные глюкокортикоиды + пероральные формы 5-АСК + ректальные формы 5-АСК	Иммуносупрессоры, ГИБТ

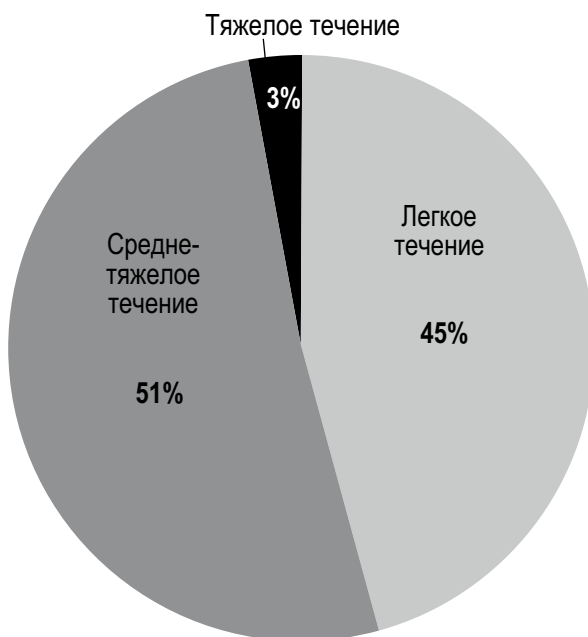


Рис. 1. Степень тяжести течения заболевания у пациентов с язвенным колитом, наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях (n=385)

Fig. 1. The severity of the disease in patients with ulcerative colitis observed in outpatient clinics (n=385)

легкое течение заболевания, при котором, как правило, достаточно использования препаратов 5-АСК.

Структура протяженности поражения толстой кишки в изучаемой группе пациентов представлена на рисунке 2.

Таким образом, среди изучаемой категории пациентов преобладали больные с левосторонним поражением толстой кишки — более 1/2 общего числа, в то время как частота встречаемости проктита и язвенного колита была существенно ниже — 22% и в том, и в другом случае. Следовательно, с точки зрения протяженности поражения можно ожидать, что подавляющее большинство пациентов (более 80%) должны получать пероральные формы 5-АСК.

Действительно, данное предположение подтверждается структурой использования различных групп лекарственных препаратов при ЯК в амбулаторной клинической практике (рис. 3).

Как видно из представленных данных, практически всем пациентам с ЯК назначались пероральные препараты группы 5-АСК, в то время как ректальные формы препаратов 5-АСК использовались более чем в половине случаев. Пероральные и системные глюкокортикоиды использовались в амбулаторной клинической практике всего в 10%



Рис. 2. Структура протяженности поражения толстой кишки у пациентов с язвенным колитом, наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях (n=238)

Fig. 2. Structure of the extent of colon lesions in patients with ulcerative colitis observed in outpatient clinics (n=238)

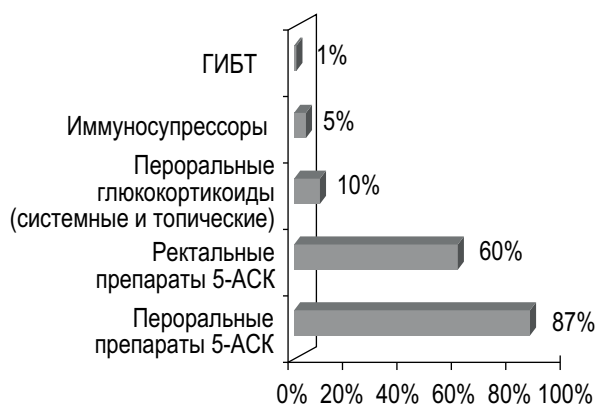


Рис. 3. Структура использования различных групп лекарственных препаратов при язвенном колите в амбулаторной клинической практике (n=392)

Fig. 3. The structure of the use of various groups of drugs in UC in outpatient clinical practice (n=392)

случаев, иммуносупрессоры — в 5% случаев, ГИБТ — в 1% наблюдений. При этом в группе пациентов, получавших пероральные препараты 5-АСК, в 90% случаев назначались различные препараты группы месалазина, на сульфасалазин приходилось всего 10% наблюдений.

Использование пероральных и ректальных форм 5-АСК напрямую зависит от протяженности поражения толстой кишки: согласно действующим рекомендациям, при

проктите необходимо назначать ректальные формы 5-АСК в виде монотерапии, а при левостороннем и тотальном поражении показано назначение комбинации пероральных и ректальных форм. Структура использования в амбулаторной клинической практике пероральных и ректальных форм 5-АСК в разрезе протяженности поражения толстой кишки представлена на рисунке 4.

Изучение структуры использования различных групп препаратов 5-АСК при разной протяженности поражения толстой кишки продемонстрировало, что в амбулаторной клинической практике достаточно часто используется монотерапия пероральными препаратами 5-АСК: даже при язвенном проктите, когда рекомендуется использовать ректальные формы 5-АСК, пероральные формы 5-АСК использовались в 27% случаев. При левостороннем и тотальном колите, когда рекомендовано использовать сочетание пероральных и ректальных форм 5-АСК, монотерапия пероральными формами 5-АСК имела место в 35 и 56% случаев соответственно. При этом следует отметить, что именно при наиболее тяжелой форме поражения толстой кишки — тотальном колите — монотерапию пероральными препаратами используют даже чаще, чем комбинированную терапию пероральными и ректальными формами.

Проведенное исследование позволяет заключить, что терапия препаратами 5-АСК остается основным и ключевым методом терапии пациентов с ЯК, причем в клинической практике достаточно часто пероральные препараты 5-АСК используются в виде монотерапии в тех случаях, когда рекомендуется применение комбинированной терапии пероральными и ректальными формами 5-АСК.

Существенный интерес представляет сравнение выявленной тенденции с результатами аналогичных эпидемиологических исследований. В России в течение последнего десятилетия были проведены два наиболее крупных эпидемиологических исследования касательно пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника — исследование ESCApe и ESCApe-2 [1]. Исследование ESCApe было проведено в период 2011 года и охватывало данные о 1254 пациентах с ЯК из 21 гастроэнтерологического центра 18 регионов РФ. Исследование ESCApe-2 было проведено в период 2013–2014 гг. и охватывало данные о 667 пациентах с ЯК из 8 клинических центров, расположенных в 6 городах РФ. Терапия препаратами 5-АСК (без уточнения лекарственной



Рис. 4. Структура использования пероральных и ректальных форм 5-АСК в разрезе протяженности поражения толстой кишки

Fig. 4. The structure of use of oral and rectal forms of 5-ASA in the context of the extent of colon lesions

формы) по данным исследования ESCApe при ЯК применялась в 90% случаев, по данным исследования ESCApe-2 — в 80% случаев. Следовательно, результаты исследования структуры терапии пациентов с ЯК в амбулаторной практике практически полностью согласуются с результатами указанных мультицентровых эпидемиологических исследований.

Таким образом, подбор препаратов 5-АСК при ЯК остается основным вопросом индукционной и поддерживающей терапии данного заболевания.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ 5-АСК

В последние десятилетия непрерывно совершенствуются лекарственные формы месалазина с целью обеспечения максимальной концентрации действующего вещества в слизистой оболочке вовлеченных в патологический процесс отделах кишечника, в том числе в дистальных. Немаловажным аспектом является и использование таких лекарственных форм, которые могли бы обеспечить максимальную приверженность пациента к проводимой терапии препаратом 5-АСК.

В настоящее время имеется большое разнообразие пероральных препаратов месалазина, которые различаются прежде всего лекар-

ственной формой, определяющей механизм высвобождения действующего вещества. В клинической практике используются как пероральные препараты 5-АСК немедленного высвобождения, так и более технологически совершенные формы — препараты замедленного (пролонгированного) высвобождения [7]. Препараты замедленного высвобождения обеспечивают более эффективное распределение действующего вещества и более высокую концентрацию в слизистой оболочке толстой кишки, в том числе в дистальных отделах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ЯК препараты 5-АСК являются основным лекарственным средством для индукции ремиссии и противорецидивного лечения заболевания, с этой целью используются пероральные лекарственные формы 5-АСК с разными вариантами высвобождения действующего вещества. При неэффективности терапии препаратами 5-АСК клинически оправданным подходом является попытка повышения дозы препарата, и только после того, как возможности терапии 5-АСК будут исчерпаны, целесообразен переход на другие группы препаратов базисной терапии ЯК [8]. В последние десятилетия развитие фармакологии пероральных препаратов 5-АСК в первую очередь связано с обеспечением наибольшей концентрации действующего вещества в слизистой оболочке пораженных участков толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

- Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018; 46(5): 445–63. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 1: 48–65.
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2019; 18(4): 7–36.
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А. и др. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 139(3): 4–12.
- Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Галагудза М.М. Клиническая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге и особенности использования базисной терапии в системе городского здравоохранения: результаты одномоментного эпидемиологического исследования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 190(6): 29–39. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-29-39.
- Успенский Ю.П., Шабров А.В., Иванов С.В. и др. Базисная терапия воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге: результаты многоцентрового исследования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 198(2): 64–76. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-64-76.
- Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(3): 54–62. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62.
- Шапина М.В., Халиф И.Л. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. Медицинский совет. 2017; 15: 44–50.
- Щукина О.Б., Иванов С.В., Шотик А.В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению язвенного колита. University therapeutic journal. 2021; 1: 58–70.
- Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017; 11(7): 769–84.

REFERENCES

- Belousova Ye.A., Abdulganiyeva D.I., Alekseyeva O.P. i dr. Sotsial'no-demograficheskaya kharakteristika, osobennosti techeniya i varianty lecheniya vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika v Rossii. Rezul'taty dvukh mnogotsentrovyykh issledovaniy [Socio-demographic characteristics, current features and treatment options for inflammatory diseases of the intestine in Russia. The results of two multicenter studies]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2018; 46(5): 445–63. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463. (in Russian).
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I. i dr. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii i Assotsiatsii koloproktologov Rossii po dia-

- gnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh yazvennym kolitom [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Koloproctologists in the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015; 1: 48–65 (in Russian).
3. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova Ye.A. i dr. Proyeckt klinicheskikh rekomendatsiy po diagnostike i lecheniyu yazvennogo kolita [The draft clinical recommendations for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis]. *Koloproktologiya*. 2019; 18(4): 7–36. (in Russian).
 4. Knyazev O.V., Shkurko T.V., Fadeyeva N.A. i dr. Epidemiologiya khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika. Vchera, segodnya, zavtra [Epidemiology of chronic inflammatory intestinal diseases. Yesterday Today Tomorrow]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 139(3): 4–12 (in Russian).
 5. Uspenskiy Yu.P., Ivanov S.V., Fominykh Yu.A., Galagudza M.M. Klinicheskaya kharakteristika vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika v Sankt-Peterburge i osobennosti ispol'zovaniya bazisnoy terapii v sisteme gorodskogo zdravookhraneniya: rezul'taty odnomomentnogo epidemiologicheskogo issledovaniya [The clinical characteristics of the inflammatory diseases of the intestine in St. Petersburg and the features of the use of basic therapy in the urban health system: the results of a simultaneous epidemiological study]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 190(6): 29–39. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-29-39. (in Russian).
 6. Uspenskiy Yu.P., Shabrov A.V., Ivanov S.V. i dr. Bazisnaya terapiya vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika v Sankt-Peterburge: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya [Basic therapy of inflammatory diseases of the intestine in St. Petersburg: the results of a multicenter study]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 198(2): 64–76. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-64-76. (in Russian).
 7. Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O. i dr. Techeniye khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika i metody ikh lecheniya, primenyayemyye v Rossiyskoy Federatsii (rezul'taty mnogotsentrovogo populyatsionnogo odnomomentnogo nablyudatel'nogo issledovaniya) [The course of chronic inflammatory diseases of the intestine and methods of their treatment used in the Russian Federation (the results of a multicenter population of a single-moraine observation study)]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2018; 28(3): 54–62. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62. (in Russian).
 8. Shapina M.V., Khalif I.L. Primeneniye preparatov 5-aminosalitsilovoy kisloty dlya lecheniya yazvennogo kolita v razlichnykh rezhimakh dozirovaniya [The use of 5-aminosalicylic acid preparations for the treatment of ulcerative colitis in various dosing modes]. *Meditsinskiy sovet*. 2017; 15: 44–50. (in Russian).
 9. Shchukina O.B., Ivanov S.V., Shotik A.V. Prakticheskiye rekomendatsii dlya terapevtov po diagnostike i lecheniyu yazvennogo kolita [Practical recommendations for therapists for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis]. *University therapeutic journal*. 2021; 1: 58–70. (in Russian).
 10. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(7): 769–84.

DOI: 10.56871/4869.2022.90.91.005

УДК 616.127-005.8+616.379-008.64-082-056.76+616.155.33+612.112.95+616.13.002.2-004.6

ОСОБЕННОСТИ МОНОЦИТАРНОГО ОТВЕТА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА

© Галина Александровна Кухарчик¹, Ольга Константиновна Лебедева²,
Лариса Борисовна Гайковая³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Елизаветинская больница. 195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14, лит. А

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Контактная информация: Галина Александровна Кухарчик — д.м.н., заместитель директора института медицинского образования по учебной и методической работе, декан лечебного факультета, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой. E-mail: kukharchik_ga@almazovcentre.ru

Поступила: 19.07.2022

Одобрена: 28.08.2022

Принята к печати: 01.09.2022

РЕЗЮМЕ. Развитие атеросклероза связано с хроническим воспалением в сосудистой стенке, которое реализуется посредством CD14(++)CD16(–) и CD14(+)CD16(++) моноцитов. Гипергликемия приводит к провоспалительным изменениям в системе моноцитов. Сахарный диабет 2-го типа (СД2Т) и хроническое воспаление ассоциированы с более тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных артерий (КА) и склонностью к атеротромбозу. **Материалы и методы.** В наблюдательное исследование были включены 115 пациентов с СД2Т и инфарктом миокарда (ИМ), которым была выполнена коронарография. Тяжесть поражения КА с определением дальнейшей тактики хирургической реваскуляризации миокарда проводилась по шкале SYNTAX Score. В 1, 3, 5 и 12±1-е сутки методом проточной цитометрии определяли общее число моноцитов и их CD16(+) и CD16(–) субпопуляций в периферической крови. **Результаты.** Пациенты были разделены на три группы в зависимости от уровня SYNTAX Score: 47 пациентов с низким риском (≤22 баллов), 31 пациент промежуточного риска (23–32 балла), 37 пациентов высокого риска (≥33 баллов). В группе с низким риском пациентов с тромбозом КА было значительно больше (53% — 25 случаев) по сравнению с пациентами с высоким риском (24,3% — 9 случаев), $p=0,015$. Число CD16(–) моноцитов за все время наблюдения значимо не различалось в трех группах. Для группы пациентов с низким риском были характерны более низкие значения CD16(+) моноцитов по сравнению с группами промежуточного и высокого риска: 37,76 (29,24; 43,20) кл/мкл vs 54,79 (43,36; 111,56) кл/мкл ($p=0,037$); 37,76 (29,24; 43,20) кл/мкл vs 62,13 (40,18; 88,04) кл/мкл ($p=0,047$) соответственно. У пациентов с СД2Т без тромбоза КА уровень SYNTAX Score умеренно положительно коррелировал с CD16(+) моноцитами в 1-е сутки ИМ: $R=0,505$, $p=0,023$. **Заключение.** У пациентов с СД2Т и ИМ более тяжелое атеросклеротическое поражение КА (SYNTAX Score 23 балла и выше) ассоциировано с более высокими значениями CD16(+) моноцитов в 1-е сутки ИМ. Полученные данные свидетельствуют в пользу наличия взаимосвязи между гипергликемией, провоспалительным фенотипом моноцитов и тяжестью атеросклеротического поражения КА у пациентов с СД2Т и ИМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфаркт миокарда; сахарный диабет 2-го типа; субпопуляции моноцитов; атеросклероз.

MONOCYTARY RESPONSE DURING ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS DEPENDING ON THE SEVERITY OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS

© Galina A. Kukharchik¹, Olga K. Lebedeva², Larisa B. Gaikovaya³

¹ Almazov National Medical Research Centre. 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova st., 2

² Saint Martyr Elizabeth City Hospital. 195257, Saint-Petersburg, Vavilovych st., 14

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaja st., 41

Contact information: Galina A. Kukharchik — Doctor of Medical Sciences, Deputy director of the Institute of Medical Education for academic and methodological work, dean of the faculty of medicine, professor of the department of faculty therapy with clinic. E-mail: kukharchik_ga@almazovcentre.ru

Received: 19.07.2022

Revised: 28.08.2022

Accepted: 01.09.2022

SUMMARY. The development of atherosclerosis is associated with chronic inflammation in the vascular wall, which is realized through CD14(++)CD16(–) and CD14(+)CD16(++) monocytes. Hyperglycemia leads to pro-inflammatory changes in the monocyte system. Type 2 diabetes mellitus (DM2T) and chronic inflammation are associated with more severe atherosclerotic changes in coronary arteries (CA) and high risk of atherothrombosis in CA. **Materials and methods.** The observational study included 115 patients with DM2T and myocardial infarction (MI), that were undergone coronary angiography. The severity of CA atherosclerotic injury was carried out according to the SYNTAX Score scale followed by a decision on the appropriate surgical tactics. On days 1, 3, 5, and 12 ± 1, the total number of monocytes and their CD16(+) and CD16(–) subpopulations in peripheral blood were determined by cytometry. **Results.** Patients were divided into 3 groups depending on the level of SYNTAX Score: 47 patients at low risk (≤22 points), 31 patients at intermediate risk (23–32 points), 37 patients at high risk (≥33 points). In the low-risk group, there were significantly more patients with CA thrombosis (53% — 25 cases) compared to high-risk patients (24.3% — 9 cases), $p=0.015$. The number of CD16(–) monocytes during the observation period did not significantly differ between the groups. The low-risk group of patients was characterized by lower CD16(+) monocyte values compared to the intermediate and high-risk groups: 37.76 (29.24; 43.20) cells/μL vs 54.79 (43.36; 111.56) cells/μL ($p=0.037$); 37.76 (29.24; 43.20) cells/μL vs 62.13 (40.18; 88.04) cells/μL ($p=0.047$), respectively. In DM2T patients without CA thrombosis, the SYNTAX Score level moderately positively correlated with CD16(+) monocytes on the 1st day of MI: $R=0.505$, $p=0.023$. **Conclusions.** In patients with DM2T and MI, more severe atherosclerotic lesions of the coronary arteries (SYNTAX Score 23 points and above) are associated with higher values of CD16(+) monocytes on the 1st day of MI. The data obtained support the existence of a relationship between hyperglycemia, the pro-inflammatory phenotype of monocytes, and the severity of coronary artery atherosclerosis in patients with DM2T and MI.

KEY WORDS: myocardial infarction; type 2 diabetes mellitus; subpopulations of monocytes; atherosclerosis.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции диктует необходимость все более глубокого изучения ее патогенеза. В последние годы активно проводятся исследования воспалительных процессов при атеросклерозе и, в частности, системы моноцитов при хронических и острых вариантах ИБС [11, 12]. В популяции циркулирующих моноцитов выделяют CD14(++)CD16(–) с выраженной фагоцитарной активностью и CD14(+)CD16(++) формы, активность которых меняется в разные сроки острого инфаркта миокарда (ИМ) [9]. CD14(+)CD16(++) моноциты синтезируют значительное количество провоспалительных цитокинов, но также и ИЛ-10 участвуют в запуске и организации про-

цессов репарации при ИМ. При этом CD16(+) моноциты связаны с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST [21], а при сочетании с гиперлипотеидемией ассоциированы с увеличением риска развития мультифокального поражения коронарных артерий (КА) [14].

Для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2Т) характерно раннее развитие атеросклероза и более тяжелое атеросклеротическое поражение КА при ИБС [3, 8, 10]. В то же время гипергликемия при СД2Т приводит к дисбалансу в моноцитарной системе и преобладанию провоспалительного фенотипа моноцитов и тканевых макрофагов [2, 4]. Моноциты поддерживают хроническое воспаление в атеросклеротической бляшке, что приводит к ее повреждению с последующим атеротромбозом [15, 22].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности моноцитарного ответа при ИМ у пациентов с СД2Т в зависимости от тяжести поражения коронарного русла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наблюдательное проспективное исследование были включены 115 пациентов с ИМ и СД2Т, которым была выполнена коронароангиография (КАГ).

Критериями исключения были гнойные воспалительные процессы, тяжелая почечная недостаточность, системные воспалительные заболевания, активные онкологические заболевания.

Тяжесть поражения КА с определением дальнейшей тактики хирургической реваскуляризации миокарда проводилась по шкале SYNTAX Score.

Помимо стандартного лабораторного и инструментального исследования в 1, 3, 5 и 12 ± 1 -е сутки проводили цитофлуометрию с определением относительных показателей общего числа моноцитов, а также их CD16(+) и CD16(–) субпопуляций в периферической крови на цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, США) с использованием панели реагентов CytoDiff® (Beckman Coulter, США). Абсолютное количество моноцитов оценивали по числу лейкоцитов в периферической крови, определенному на автоматическом гематологическом анализаторе LH-750 (Beckman Coulter, США).

Статистический анализ проводился с помощью пакета STATISTICA 10.0. Применены методы разведывательного анализа, непараметрические методы статистики: критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса, таблицы сопряженности 2×2 , ранговые корреляции Спирмена (R). Различия считали значимыми при $p < 0,05$. При сравнении трех несвязанных групп применяли поправку Бонферрони: $0,05/3 = 0,017$, статистически значимыми считали различия при $p < 0,017$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от уровня SYNTAX Score согласно классификации: 47 пациентов с низким

риском (≤ 22 баллов), 31 пациент промежуточного риска (23–32 балла), 37 пациентов высокого риска (≥ 33 баллов). На основании двух параметров — уровень SYNTAX Score (принадлежность к одной из трех подгрупп) и наличие тромбоза инфаркт-связанной артерии (ИСА) — был проведен разведывательный анализ с построением дерева классификации. Было показано, что среди пациентов с тромбозом КА преобладают больные с низким риском по шкале SYNTAX Score, а среди пациентов без тромбоза КА — пациенты с тяжелым мультифокальным поражением КА (рис. 1).

СД2Т предрасполагает к более тяжелым атеросклеротическим изменениям коронарного русла с протяженным поражением коронарных артерий, что затрудняет проведение чрескожного вмешательства [6]. По полученным нами

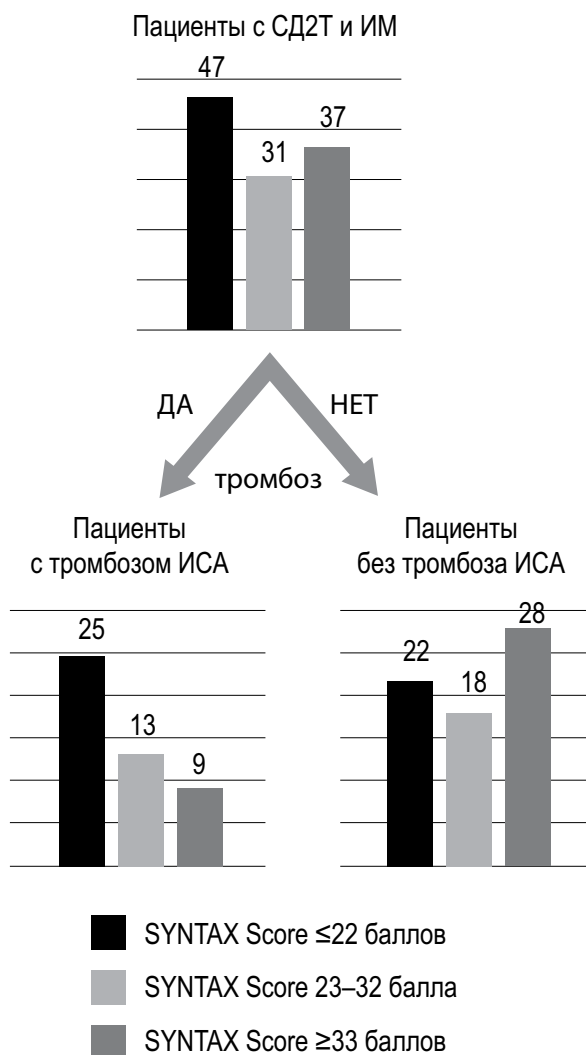


Рис. 1. Дерево классификации пациентов с СД2Т и ИМ по уровню SYNTAX Score и наличию тромбоза ИСА по данным КАГ

данным среди пациентов с СД2Т и ИМ по результатам коронарографии уровень SYNTAX Score 23 балла и выше был выявлен в 59% случаев (68 пациентов).

В группе больных с низким риском по SYNTAX пациентов с тромбозом КА было значительно больше (53% — 25 случаев) по сравнению с пациентами с высоким риском (24,3% — 9 случаев), $p=0,015$ (табл. 1).

Пациенты трех подгрупп были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Пациенты с SYNTAX Score ≥ 33 баллов чаще имели отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) (острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, перенесенный инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, стенокардия напряжения) по сравнению с пациентами низкого и промежуточного риска: 86,5% (32 пациента) vs 61,7% (29 человек) ($p=0,015$), 86,5% (32 пациента) vs 61,3% (19 человек) ($p=0,016$) соответственно (табл. 1).

Максимальные значения тропонина Т существенно не отличались в зависимости от уровня SYNTAX Score (табл. 1).

У пациентов с распространенным атеросклерозом КА наблюдалась тенденция к более высокой гипергликемии при поступлении по сравнению с группой низкого риска: 13,15 (10,40; 19,30) ммоль/л vs 11,30 (7,90; 14,60) ммоль/л, $p=0,033$. Выявленные изменения согласуются с данными литературы, так как было показано, что у больных с более тяжелым течением СД2Т и более высокой гипергликемией чаще выявляется многососудистое поражение КА [1, 13]. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) не различался в трех подгруппах. У пациентов с SYNTAX Score ≤ 22 баллов была выявлена тенденция к более высоким показателям холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) по сравнению с пациентами с промежуточным риском по SYNTAX Score: 0,97 (0,81; 1,13) ммоль/л vs 0,83 (0,71; 0,99) ммоль/л, $p=0,031$, что может свидетельствовать о несколько более благоприятном липидном профиле у пациентов с менее значительным поражением КА (табл. 1).

Нами были проанализированы особенности моноцитарного ответа при ИМ у пациентов с СД2Т в зависимости от уровня SYNTAX Score (табл. 1). Общее число моноцитов и число CD16(–) моноцитов за все время наблюдения значимо не различалось в трех группах риска по шкале SYNTAX Score (табл. 1). По данным исследования PHAMOS среди па-

циентов с доказанным атеросклеротическим поражением КА уровень «классических» CD14(++)CD16(–) моноцитов был выше у пациентов с трехсосудистым поражением КА. Следует отметить, что в указанном исследовании анализировалась неоднородная группа пациентов с разными причинами госпитализации (нарушения ритма, прогрессирующая сердечная недостаточность и ИБС) [16].

Для группы пациентов с SYNTAX Score ≤ 22 баллов были характерны более низкие значения CD16(+) моноцитов по сравнению с группами промежуточного и высокого риска: 37,76 (29,24; 43,20) кл/мкл vs 54,79 (43,36; 111,56) кл/мкл ($p=0,037$); 37,76 (29,24; 43,20) кл/мкл vs 62,13 (40,18; 88,04) кл/мкл ($p=0,047$) соответственно. Процент CD16(+) моноцитов от общего числа моноцитов в 1-е сутки ИМ также был значительно ниже у пациентов с низким риском по шкале SYNTAX Score по сравнению с пациентами с промежуточным риском: 6,73 (4,78; 8,16)% vs 9,80 (7,03; 15,54)%, $p=0,019$. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования больных с ИБС и стабильной стенокардией, по результатам которого абсолютное и относительное число CD14(+)CD16(+) моноцитов было значительно выше у пациентов с мультифокальным поражением КА по сравнению с больными с однососудистым поражением, а число CD14(+)CD16(–) моноцитов в зависимости от тяжести поражения коронарного русла не различалось [20]. В то же время в другом исследовании было показано, что процентное содержание CD14(+)CD16(+) моноцитов было ассоциировано с наличием «нестабильных» атеросклеротических бляшек [18].

По данным литературы, у пациентов с коронарным атеросклерозом выявляли отрицательную корреляционную связь между уровнем CD14(++)CD16(+) моноцитов и толщиной покрышки атеросклеротической бляшки, что было ассоциировано с риском атеротромбоза вне зависимости от уровня липидов [22]. Однако в настоящем исследовании число CD16(+) моноцитов было выше у пациентов с более распространенным атеросклерозом коронарных артерий, у которых реже всего выявляли тромбозы КА (табл. 1). CD16(+) моноциты включают в себя субпопуляцию «промежуточных» моноцитов, которые обладают провоспалительными свойствами, активно синтезируя провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-1 α), которые являются факторами, ассоциированными с риском развития атеросклероза и острого ИМ [7].

Таблица 1

Особенности моноцитарного ответа у пациентов с ИМ и СД 2-го типа в зависимости от уровня SYNTAX Score, Ме (25%; 75%)

Показатель	SYNTAX Score ≤22 баллов n=47	SYNTAX Score 23–32 балла n=31	SYNTAX Score ≥33 баллов n=37	p	p1	p2	p3
Возраст, лет	68 (60; 77)	74 (62; 78)	71 (63; 77)	0,284	0,158	0,769	0,204
Мужчины, n (%)	22 (46,8)	15 (48,4)	16 (43,2)	0,907	0,799	0,827	0,621
ССЗ в анамнезе, n (%)	29 (61,7)	19 (61,3)	32 (86,5)	0,025	0,770	0,016	0,015
Тромбоз ИСА, n (%)	25 (53,2)	13 (41,9)	9 (24,3)	0,028	0,392	0,251	0,015
С-реактивный белок, мг/л	3,45 (1,10; 13,95)	3,80 (1,70; 8,70)	4,65 (1,50; 10,70)	0,781	0,300	0,825	0,270
Тропонин Т максимальный, пг/мл	2292,50 (699,40; 7576,50)	1926,00 (632,60; 3620,00)	1120,00 (637,70; 3966,00)	0,289	0,338	0,834	0,348
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	11,30 (7,90; 14,60)	11,30 (9,20; 15,40)	13,15 (10,40; 19,30)	0,397	0,432	0,109	0,033
Общий холестерин, ммоль/л	4,80 (4,20; 6,40)	4,40 (4,05; 5,90)	5,00 (4,00; 6,40)	0,408	0,137	0,399	0,840
Триглицериды, ммоль/л	1,80 (1,46; 2,29)	1,72 (1,05; 2,30)	1,91 (0,88; 2,73)	0,893	0,834	0,922	0,943
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,00 (2,50; 4,60)	2,85 (2,30; 4,00)	3,30 (2,40; 4,10)	0,758	0,269	0,577	0,712
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,97 (0,81; 1,13)	0,83 (0,71; 0,99)	0,91 (0,76; 1,11)	0,071	0,031	0,210	0,452
CD16(–) моноциты, 1-е сутки, кл/мкл	790,25 (406,98; 827,41)	739,64 (459,575; 966,13)	827,40 (505,92; 1024,24)	0,537	0,669	0,778	0,264
CD16(–) моноциты, 3-и сутки, кл/мкл	702,28 (584,46; 850,45)	712,8 (428,40; 863,28)	576,02 (494,70; 682,55)	0,207	0,943	0,252	0,066
CD16(–) моноциты, 5-е сутки, кл/мкл	659,77 (551,88; 792,90)	745,20 (691,65; 775,17)	768,92 (544,00; 989,03)	0,623	0,754	0,755	0,360
CD16(–) моноциты, 12±1-е сутки, кл/мкл	575,95 (446,08; 662,55)	510,31 (407,29; 580,44)	445,20 (415,37; 594,88)	0,249	0,245	0,845	0,131
CD16(+) моноциты, 1-е сутки, кл/мкл	37,76 (29,24; 43,20)	54,79 (43,36; 111,56)	62,13 (40,18; 88,04)	0,044	0,016	0,904	0,014
CD16(+) моноциты, 3-и сутки, кл/мкл	57,82 (43,55; 89,70)	57,42 (39,22; 81,37)	67,98 (51,10; 76,59)	0,896	0,905	0,649	0,809
CD16(+) моноциты, 5-е сутки, кл/мкл	62,34 (37,95; 71,34)	60,39 (54,81; 75,21)	74,80 (39,82; 91,18)	0,759	0,754	1,000	0,488
CD16(+) моноциты, 12±1-е сутки, кл/мкл	49,17 (30,21; 73,96)	39,20 (29,10; 79,49)	47,73 (35,75; 88,14)	0,802	0,582	0,647	0,705
Моноциты, 1-е сутки, кл/мкл	841,27 (434,70; 945,87)	726,25 (459,24; 999,69)	879,12 (555,21; 982,80)	0,768	0,940	0,744	0,465
Моноциты, 3-и сутки, кл/мкл	798,00 (643,62; 977,47)	747,00 (448,70; 955,93)	654,05 (551,61; 858,60)	0,592	0,455	0,789	0,351
Моноциты, 5-е сутки, кл/мкл	736,92 (599,40; 882,00)	825,78 (768,51; 874,39)	865,74 (740,32; 1026,84)	0,236	0,265	0,606	0,138
Моноциты, 12-е сутки, кл/мкл	667,08 (597,78; 854,84)	591,26 (483,30; 771,75)	564,30 (451,80; 733,89)	0,299	0,263	0,886	0,157

Окончание табл. 1

Показатель	SYNTAX Score ≤22 баллов n=47	SYNTAX Score 23–32 балла n=31	SYNTAX Score ≥33 баллов n=37	p	p1	p2	p3
CD16(+) моноциты, %, 1-е сутки	6,73 (4,78; 8,16)	9,80 (7,03; 15,54)	8,88 (4,57; 9,89)	0,048	0,012	0,395	0,134
CD16(+) моноциты, %, 3-и сутки	8,42 (6,27; 10,71)	8,81 (7,06; 12,13)	11,39 (7,86; 12,95)	0,320	0,867	0,252	0,166
CD16(+) моноциты, %, 5-е сутки	7,82 (6,06; 12,08)	7,34 (7,23; 8,00)	8,43 (7,21; 9,77)	0,955	0,964	0,755	0,913
CD16(+) моноциты, %, 12±1-е сутки	8,20 (6,83; 9,38)	7,36 (5,61; 13,22)	8,99 (6,56; 14,04)	0,592	0,986	0,586	0,292

Примечания. p — при сравнении трех групп (критерий Краскела–Уоллиса); p1 — при сравнении группы низкого риска и группы промежуточного риска; p2 — при сравнении группы промежуточного риска и высокого риска; p3 — при сравнении группы низкого риска и высокого риска.
Поправка Бонферрони $p < 0,017$.

Таким образом, CD16(+) моноциты могут быть связаны с многососудистым поражением КА.

При корреляционном анализе в общей группе больных не было выявлено корреляционных связей между уровнем SYNTAX Score и числом моноцитов различных субпопуляций. Поскольку тромбоз КА часто сочетается с однососудистым поражением, развивается в области «молодой» нестабильной бляшки и SYNTAX Score у таких пациентов низкий, корреляционный анализ между SYNTAX Score и показателями моноцитарного ответа был проведен у пациентов без тромбоза КА (табл. 2).

У пациентов с СД2Т без описания тромбоза КА по данным КАГ уровень SYNTAX Score умеренно положительно коррелировал с CD16(+) моноцитами в 1-е сутки ИМ: $R = 0,505$, $p = 0,023$. Полученные результаты соотносятся с данными литературы. В исследовании H. Ji и соавт. моноцитарно-лимфоцитарное отношение положительно коррелировало с SYNTAX Score [17]. CD16(+) моноциты обладают как провоспалительными свойствами, так и связаны с процессами репарации. CD16(+) моноциты при поступлении являются предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с ИМ, также ассоциированы с более тяжелым атеросклеротическим поражением [2, 19]. В предыдущем исследовании нами было показано, что у пациентов с СД2Т CD16(+) моноциты положительно коррелировали с уровнем гипергликемии в 1-е сутки ИМ с явлениями острой сердечной недостаточности [5]. В настоящем исследовании пациентов с ИМ и СД2Т у больных с тяжелым поражением коронарного русла наблюдается и более высокая гипергликемия, и более значительные показатели CD16(+) мо-

Таблица 2
Ранговые корреляции между уровнем SYNTAX Score и числом моноцитов различных субпопуляций у пациентов с СД2Т и ИМ без тромбоза КА, $n = 68$

Показатели	SYNTAX Score	
	R	p
CD16(–) моноциты, 1-е сутки, кл/мкл	0,354	0,125
CD16(–) моноциты, 3-и сутки, кл/мкл	–0,259	0,212
CD16(–) моноциты, 5-е сутки, кл/мкл	–0,056	0,863
CD16(–) моноциты, 12±1-е сутки, кл/мкл	–0,223	0,229
CD16(+) моноциты, 1-е сутки, кл/мкл	0,505	0,023
CD16(+) моноциты, 3-и сутки, кл/мкл	0,084	0,689
CD16(+) моноциты, 5-е сутки, кл/мкл	0,333	0,291
CD16(+) моноциты, 12±1-е сутки, кл/мкл	0,230	0,214

ноцитов, что также свидетельствует в пользу влияния гипергликемии на систему моноцитов. Таким образом, получены свидетельства взаимосвязи гипергликемии, системы моноцитов и мультифокального атеросклероза КА.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между гипергликемией, системой моноцитов и тяжестью атеросклеротического поражения КА у пациентов с СД2Т

и ИМ, что подтверждается следующими результатами.

1. Среди пациентов с СД2Т и ИМ более половины имеют более тяжелое мультифокальное атеросклеротическое поражение коронарных артерий (SYNTAX Score 23 балла и выше).

2. У пациентов с СД2Т и ИМ более тяжелое атеросклеротическое поражение КА ассоциировано с более высокими значениями CD16(+) моноцитов в 1-е сутки ИМ.

3. У пациентов с СД2Т без тромбоза КА в 1-е сутки ИМ выявлена положительная корреляционная зависимость между количеством CD16(+) моноцитов и уровнем SYNTAX Score.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Из средств темы государственного задания «Анализ больших лабораторных данных (big data) с применением технологий искусственного интеллекта для повышения информативности обследования и оптимизации затрат в определении прогноза осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях» № 121031100286-1.

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Зырянов И.П. и др. Первичные чрескожные вмешательства на коронарных артериях у пациентов с сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2016; 8: 35–9. DOI: 10.17116/terarkh201688835-39.
- Галстян К.О., Недосугова Л.В., Никифоров Н.Г. и др. Значение определения M1 и M2 поляризации моноцитов-макрофагов крови в оценке риска развития атеросклероза при сахарном диабете 2 типа по сравнению с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 12(152): 21–5. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-21-25.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016; 19(2): 104–12.
- Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Винницкая И.В. и др. Иммунорегуляторный дисбаланс и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(6): 833–46. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-833-846.
- Лебедева О.К., Ермаков А.И., Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А. Особенности моноцитарного и лимфоцитарного ответа при инфаркте миокарда с явлениями острой сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Трансляционная медицина*. 2021; 8(4): 5–16. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-5-17.
- Мазнев Д.С., Болдуева С.А., Леонова И.А. Мануальная тромбаспирация как метод профилактики феномена no-reflow. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2019; 4: 81–5. DOI: 10.35177/1994-5191-2019-4-81-86.
- Мазуров В.И., Столов С.В., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. Участие иммуновоспалительных механизмов в патогенезе коронарного атеросклероза. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им И.И. Мечникова*. 2015; 7(4): 13–23.
- Никитина Е.А., Мелетев И.С., Соловьев О.В., Чичерина Е.Н. Прогнозирование риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после эпизода острого коронарного синдрома на фоне сахарного диабета 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(3): 161–7. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2357.
- Ребенкова М.С., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В. и др. Изменение количества макрофагов и их stabilin-1 + M2-субпопуляции в миокарде у пациентов в раннем постинфарктном периоде. *Гены & Клетки*. 2018; 13(3): 56–62. DOI: 10.23868/201811034.
- Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Сахарный диабет. Некоторые современные эпидемиологические, генетические и онтогенетические аспекты. *Университетский терапевтический вестник*. 2020; 2(3): 42–8. URL: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/2471>.
- Фадеев Г.А., Фатыхов Р.Г., Цибульский Н.А. и др. Воспалительные механизмы в генезе атеросклероза. *Вестник современной клинической медицины*. 2020; 13(6): 62–7. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).62-67.
- Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Воспаление при атеросклерозе: от теории к практике. *Бюллетень науки и практики*. 2020; 6(10): 186–205. DOI: 10.33619/2414-2948/59/21.
- Шабров А.В., Кухарчик Г.А. Кардиологические проявления и осложнения метаболического синдрома. *Университетский терапевтический вестник*. 2022; 3(3): 77–99. URL: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/3838>.
- Afanasieva O.I., Filatova A.Y., Arefieva T.I. et al. The Association of Lipoprotein(a) and Circulating Monocyte Subsets with Severe Coronary Atherosclerosis. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2021; 8(6): 63. DOI: 10.3390/jcdd8060063. PMID: 34206012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8228191/pdf/jcdd-08-00063.pdf>.
- Gratchev A., Sobenin I., Orekhov A., Kzhyskowskaya J. Monocytes as a diagnostic marker of cardiovas-

- cular diseases. *Immunobiology*. 2012; 217(5): 476–82. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.01.008. PubMed PMID: 22325375.
16. Höpfner F., Jacob M., Ulrich C. et al. Subgroups of monocytes predict cardiovascular events in patients with coronary heart disease. The PHAMOS trial (Prospective Halle Monocytes Study). *Hellenic journal of cardiology: HJC=Hellenike kardiologike epitheorese*. 2019; 60(5): 311–21. DOI: 10.1016/j.hjc.2019.04.012. PubMed PMID: 31055050.
 17. Ji H., Li Y., Fan Z. et al. Monocyte/lymphocyte ratio predicts the severity of coronary artery disease: a SYNTAX Score assessment. *BMC cardiovascular disorders*. 2017; 17(1): 90. DOI: 10.1186/s12872-017-0507-4. PubMed PMID: 28359298.
 18. Kashiwagi M., Imanishi T., Tsujioka H. et al. Association of monocyte subsets with vulnerability characteristics of coronary plaques as assessed by 64-slice multidetector computed tomography in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis*. 2010; 212(1): 171–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.004. PubMed PMID: 20684824.
 19. Lo S.C., Lee W.J., Chen C.Y., Lee B.C. Intermediate CD14(++)CD16(+) monocyte predicts severe coronary stenosis and extensive plaque involvement in asymptomatic individuals. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2017; 33(8): 1223–36. DOI: 10.1007/s10554-017-1097-z. PubMed PMID: 28239800.
 20. Ozaki Y., Imanishi T., Hosokawa S. et al. Association of Toll-Like Receptor 4 on Human Monocyte Subsets and Vulnerability Characteristics of Coronary Plaque as Assessed by 64-Slice Multidetector Computed Tomography. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2017; 81(6): 837–45. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0688. PubMed PMID: 28344199.
 21. Shantsila E., Ghattas A., Griffiths H.R., Lip G.Y.H. Mon2 predicts poor outcome in ST-elevation myocardial infarction. *Journal of internal medicine*. 2019; 285(3): 301–16. DOI: 10.1111/joim.12847. PubMed PMID: 30644612.
 22. Yamamoto H., Yoshida N., Shinke T. et al. Impact of CD14(++)CD16(+) monocytes on coronary plaque vulnerability assessed by optical coherence tomography in coronary artery disease patients. *Atherosclerosis*. 2018; 269: 245–51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.010. PubMed PMID: 29407600.
 - 2016; 8: 35–9. DOI: 10.17116/terarkh201688835-39 (in Russian).
 2. Galstjan K.O., Nedosugova L.V., Nikiforov N.G. i dr. Znachenie opredelenija M1 i M2 poljarizacii monocitov-makrofagov krovi v ocenke riska razvitiya ateroskleroza pri saharnom diabete 2 tipa po sravneniju s ishemicheskoj bolezn'ju serdca. [Significance of m1 and m2 polarization of monocytes-macrophages in the blood for atherosclerosis risk assessment in type 2 diabetes comparing with coronary heart disease]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2017; 12(152): 21–5. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-21-25. (in Russian).
 3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstjan G.R. Rasprostranennost' saharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naselenija Rossii (issledovanie NATION) [The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study)]. *Saharnyj diabet*. 2016; 19(2): 104–12. (in Russian).
 4. Kologrivova I.V., Suslova T.E., Vinnitskaya I.V. i dr. Immunoregulatory imbalance and functional state of the heart in the patients with diabetes mellitus type 2. *Medical Immunology (Russia)*. 2018; 20(6): 833–46. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-833-846. (in Russian).
 5. Lebedeva O.K., Ermakov A.I., Gaikovaya L., Kukharchik G.A. Monocytic and lymphocytic inflammatory reaction during myocardial infarction complicated with acute heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Translational Medicine*. 2021; 8(4): 5–16. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-5-17. (in Russian).
 6. Maznev D.S., Boldueva S.A., Leonova I.A. Manual'naja trombaspiracija kak metod profilaktiki fenomena no-reflow. [Manual thromboaspiration as a method of prevention on no-reflow phenomenon]. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2019; 4: 81–5. DOI: 10.35177/1994-5191-2019-4-81-86. (in Russian).
 7. Mazurov V.I., Stolov S.V., Beljaeva I.B., Trofimov E.A. Uchastie immunovospalitel'nyh mehanizmov v patogeneze koronarnogo ateroskleroz. [The participation of immune and inflammatory mechanisms in the pathogenesis of coronary atherosclerosis]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im I.I. Mechnikova*. 2015; 7(4): 13–23. (in Russian).
 8. Nikitina E.A., Meletev I.S., Soloviev O.V., Chicherina E.N. Prediction of the long-term risk of adverse cardiovascular events after an episode of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(3): 161–7. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2357. (in Russian).
 9. Rebenkova M.S., Gombozhapova A.Je., Rogovskaja Ju.V. i dr. Izmenenie kolichestva makrofagov i ih stabilin-1 + M2-subpopuljacii v miokarde u pacientov v rannem postinfarktnom periode [The change in the

REFERENCES

1. Bessonov I.S., Kuznecov V.A., Zyrjanov I.P. i dr. Perivichnye chreskoznyhne vmeshatel'stva na koronarnyh arterijah u pacientov s saharnym diabetom. [Primary percutaneous interventions into the coronary arteries in patients with diabetes mellitus]. *Terapevticheskij arhiv*.

- quantity of macrophages and their stabilin-1 + m2 subpopulation in the myocardium in patients during early postinfarction period]. *Geny & Kletki*. 2018; 13(3): 56–62. DOI: 10.23868/201811034. (in Russian).
10. Strukov E.L., Pohlebkina A.A. Saharnyj diabet. Nekotorye sovremennye jepidemiologicheskie, geneticheskie i ontogeneticheskie aspekty [Diabetes. Some modern epidemiological, genetic and ontogenetic aspects]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2020; 2(3): 42–8. URL: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/2471>. (in Russian).
 11. Fadeev G.A., Fatyhov R.G., Cibul'kin N.A. i dr. Vospalitel'nye mehanizmy v geneze ateroskleroza. [Inflammatory mechanisms in genesis of atherosclerosis]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2020; 13(6): 62–7. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).62-67. (in Russian).
 12. Chaulin A.M., Grigor'eva Ju.V. Vospalenie pri ateroskleroze: ot teorii k praktike. [Inflammation in atherosclerosis: from theory to practice]. *Bjulleten' nauki i praktiki*. 2020; 6(10): 186–205. DOI: 10.33619/2414-2948/59/21. (in Russian).
 13. Shabrov A.V., Kukharchik G.A. Kardiologicheskie proyavleniya i oslozhneniya metabolicheskogo sindroma [Cardiological manifestations and complications of metabolic syndrome]. *University therapeutic journal*. 2022; 3(3): 77–99. URL: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/3838>. (in Russian).
 14. Afanasieva O.I., Filatova A.Y., Arefieva T.I. et al. The Association of Lipoprotein(a) and Circulating Monocyte Subsets with Severe Coronary Atherosclerosis. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2021; 8(6): 63. DOI: 10.3390/jcdd8060063. PMID: 34206012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8228191/pdf/jcdd-08-00063.pdf>.
 15. Gratchev A., Sobenin I., Orekhov A., Kzhyshkowska J. Monocytes as a diagnostic marker of cardiovascular diseases. *Immunobiology*. 2012; 217(5): 476–82. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.01.008. PubMed PMID: 22325375.
 16. Höpfner F., Jacob M., Ulrich C. et al. Subgroups of monocytes predict cardiovascular events in patients with coronary heart disease. The PHAMOS trial (Prospective Halle Monocytes Study). *Hellenic journal of cardiology: HJC=Hellenike kardiologike epitheorese*. 2019; 60(5): 311–21. DOI: 10.1016/j.hjc.2019.04.012. PubMed PMID: 31055050.
 17. Ji H., Li Y., Fan Z. et al. Monocyte/lymphocyte ratio predicts the severity of coronary artery disease: a SYNTAX Score assessment. *BMC cardiovascular disorders*. 2017; 17(1): 90. DOI: 10.1186/s12872-017-0507-4. PubMed PMID: 28359298.
 18. Kashiwagi M., Imanishi T., Tsujioka H. et al. Association of monocyte subsets with vulnerability characteristics of coronary plaques as assessed by 64-slice multidetector computed tomography in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis*. 2010; 212(1): 171–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.004. PubMed PMID: 20684824.
 19. Lo S.C., Lee W.J., Chen C.Y., Lee B.C. Intermediate CD14(++)CD16(+) monocyte predicts severe coronary stenosis and extensive plaque involvement in asymptomatic individuals. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2017; 33(8): 1223–36. DOI: 10.1007/s10554-017-1097-z. PubMed PMID: 28239800.
 20. Ozaki Y., Imanishi T., Hosokawa S. et al. Association of Toll-Like Receptor 4 on Human Monocyte Subsets and Vulnerability Characteristics of Coronary Plaque as Assessed by 64-Slice Multidetector Computed Tomography. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2017; 81(6): 837–45. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0688. PubMed PMID: 28344199.
 21. Shantsila E., Ghattas A., Griffiths H.R., Lip G.Y.H. Mon2 predicts poor outcome in ST-elevation myocardial infarction. *Journal of internal medicine*. 2019; 285(3): 301–16. DOI: 10.1111/joim.12847. PubMed PMID: 30644612.
 22. Yamamoto H., Yoshida N., Shinke T. et al. Impact of CD14(++)CD16(+) monocytes on coronary plaque vulnerability assessed by optical coherence tomography in coronary artery disease patients. *Atherosclerosis*. 2018; 269: 245–51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.010. PubMed PMID: 29407600.

DOI: 10.56871/7482.2022.70.50.006

УДК 616-056.527-008.6+616.379-008.64+616.34-007.271+615.8

ПРИМЕНЕНИЕ ИПИДАКРИНА В ЛЕЧЕНИИ ЗАПОРОВ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

© Наталья Владимировна Барышникова^{1, 2, 3}, Рустам Мурадович Ниязов^{1, 4},
Ольга Александровна Кизимова²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

³ Институт экспериментальной медицины. 190000, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12А

⁴ Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области. 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 2, литер А

Контактная информация: Ольга Александровна Кизимова — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru

Поступила: 20.06.2022

Одобрена: 27.08.2022

Принята к печати: 01.09.2022

РЕЗЮМЕ. Цель работы: оценить эффективность ипидакрина (ипигрикса) в лечении запоров у больных ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. **Материалы и методы:** под наблюдением находился 41 пациент с абдоминальным ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, у которых был выявлен констипационный синдром (частота дефекаций 3 раза в неделю и реже, 1–2 тип стула по Бристольской шкале). В зависимости от получаемого лечения пациенты были разделены на две группы. Пациенты группы исследования (21 человек) получали комбинированную терапию запоров с использованием макрогола и ипидакрина (макрогол 4000 в дозировке 1 пакет 1 раз в день 14 дней, затем 1 пакет через день 14 дней, ипидакрин (ипигрикс) по схеме: по 20 мг 3 раза в день в течение 4 дней, с 5-х суток — через день в течение 10 дней, далее 40 мг 2 раза в неделю 2 недели; в группе сравнения (20 человек) пациенты получали макрогол в качестве монотерапии. До начала терапии и после окончания лечения пациентам выполнялось комплексное обследование: оценка гастроэнтерологических жалоб, определение частоты стула (количество дефекаций в неделю), типа стула по Бристольской шкале (1–7 тип), времени совершения акта дефекации в течение дня для выявления возможных нарушений циркадианных ритмов, оценка гастроэнтерологических жалоб по опроснику GSRS, оценка качества жизни по опроснику SF-36, оценка побочных эффектов. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программ Statistica 10 и SAS JMP 11. **Результаты:** в группе исследования купирование гастроэнтерологических жалоб и восстановление стула было достоверно лучше, чем в группе сравнения: после лечения частота дефекаций возросла в 2,6 и 1,6 раза, тип стула улучшился в 2,4 и 1,7 раза, частота встречаемости утреннего стула возросла в 1,7 и 1,4 раза, уменьшение по шкале запоров по данным опросника GSRS в 3,4 и 2,2 раза соответственно ($p < 0,05$). Клинически значимых побочных эффектов и аллергических реакций на фоне лечения зафиксировано не было. **Заключение:** ипидакрин (ипигрикс) может быть рекомендован для курсового применения в лечении констипационного синдрома у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа как с целью лечения диабетической полинейропатии, так и с целью нормализации стула, что не только улучшает самочувствие пациента, но и способствует профилактике колоректального рака.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; сахарный диабет; запор; диабетическая энтеропатия; ипидакрин.

THE USE OF IPIDACRINE IN THE TREATMENT OF CONSTIPATION IN OBESE AND DIABETIC PATIENTS

© Natalia V. Baryshnikova^{1, 2, 3}, Rustam M. Niyazov^{1, 4}, Olga A. Kizimova²

¹ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, Leo Tolstoy str., 6–8

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³ Institute of Experimental Medicine. 190000, Saint-Petersburg, Akademika Pavlova str., 12A

⁴ Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for Saint-Petersburg and the Leningrad Region. 194291, Saint-Petersburg, Kultury pr., 2

Contact information: Olga A. Kizimova — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after professor V.A. Waldman. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru

Received: 20.06.2022

Revised: 27.08.2022

Accepted: 01.09.2022

SUMMARY. The aim: to evaluate the effectiveness of ipidacrine (ipigrix) in the treatment of constipation in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods:** 41 patients with abdominal obesity, type 2 diabetes mellitus, who were diagnosed with constipation syndrome (frequency of bowel movements 3 times a week or less, 1–2 type of stool on the Bristol scale) were monitored. According to the treatment received, the patients were divided into two groups: patients of the study group (21 people) received combined therapy of constipation using macrogol and ipidacrine (macrogol 4000 at a dosage of 1 packet 1 time per day for 14 days, then 1 packet every other day for 14 days, ipidacrine (ipigrix) according to the scheme: 20 mg 3 times a day for 4 days, from 5 days — every other day for 10 days, then 40 mg 2 times a week for 2 weeks), in the comparison group (20 people), patients received macrogol as monotherapy. Before the start of therapy and after the end of treatment, patients underwent a complex examination: assessment of gastroenterological complaints, stool frequency (number of bowel movements per week), type of stool according to the Bristol scale (type 1–7), time of defecation during the day to identify possible disorders of circadian rhythms, assessment of gastroenterological complaints according to the GSRS questionnaire, assessment of quality of life according to the SF-36 questionnaire, evaluation of side effects. Statistical data processing was performed using Statistica 10 and SAS JMP 11 programs. Results: in the study group, the relief of gastroenterological complaints and the improvement of stool was significantly better than in the comparison group: after treatment, the frequency of bowel movements increased by 2.6 and 1.6 times, the type of stool improved by 2.4 and 1.7 times, the frequency of morning stools increased by 1.7 and 1.4 times, a decrease in constipation according to the GSRS questionnaire in 3.4 and 2.2 times, respectively ($p < 0.05$). There were no clinically significant side effects and allergic reactions during treatment. Conclusion: Ipidacrine (ipigrix) can be recommended for course use in the treatment of constipation syndrome in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus both for the treatment of diabetic polyneuropathy and for the normalization of stool, which not only improves the patient's well-being, but also contributes to the prevention of colorectal cancer.

KEY WORDS: obesity; diabetes mellitus; constipation; diabetic enteropathy; ipidacrine.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение и запор считаются по праву неинфекционными пандемиями XXI века. Согласно данным многих исследований, существует сопряженность между этими двумя патологическим состояниями. Так, установлено, что при ожирении запор встречается в 2,4 раза чаще, чем у лиц без ожирения [5, 7, 15, 16]. Интересны результаты систематического обзора [13], в котором показано, что у лиц с ожирением чаще встречается функциональный запор (21–23%), чем в общей популяции (3–16%), а также отмечено преобладание избыточной массы тела (12–33%)

и ожирения (17–20%) у лиц с функциональным запором по сравнению с контрольной группой (13–23% и 0–12% соответственно). Согласно результатам наших предыдущих исследований, частота встречаемости запоров у лиц с ожирением составляет 45,8%, а также выявлена корреляционная взаимосвязь между типом стула по Бристольской шкале и индексом массы тела (ИМТ): чем выше ИМТ, тем больше склонность к запорам ($r = -0,307$, $p = 0,023$) [1, 2, 4, 6].

Существует проблема запоров и у пациентов с сахарным диабетом. Это может быть связано как с сопутствующим ожирением и метаболическим синдромом, так и с нарушениями

Таблица 1

Компоненты автономной нервной системы пищеварительной трубки [17]

Компонент	Функции компонента
Ауэрбахово сплетение (синоним межмышечное; лат. <i>plexusmyentericus</i>) расположено между циркулярным и продольным слоями мышц	<ul style="list-style-type: none">• Регуляция моторики пищеварительной трубки.• Регуляция секреции органов желудочно-кишечного тракта.• Участие в иммунорегуляции
Мейсснерово сплетение (синоним подслизистое; лат. <i>plexussubmucosus</i>) расположено в подслизистой основе стенки кишки	<ul style="list-style-type: none">• Регуляция моторики пищеварительной трубки.• Регуляция секреции органов желудочно-кишечного тракта.• Участие в иммунорегуляции
Воробьевское подсерозное сплетение (лат. <i>plexussubserosus</i>), располагающееся между серозной и мышечной оболочками	<ul style="list-style-type: none">• Регуляция моторики пищеварительной трубки.• Регуляция секреции органов желудочно-кишечного тракта.• Участие в иммунорегуляции
Интерстициальные клетки Кахаля являются не нейрональными, не глиальными клетками, которые присутствуют на протяжении всего желудочно-кишечного тракта	<ul style="list-style-type: none">• Генерирование электрической активности, приводящей к медленноволновому перистальтическому движению кишечника.• Участие в нейротрансмиссии между двигательными нейронами кишечника, эффекторами центральной нервной системы и гладкомышечными клетками в стенке желудочно-кишечного тракта

работы автономной нервной системы пищеварительной трубки (табл. 1) в результате развития такого осложнения сахарного диабета, как диабетическая энтеропатия или энтеральная нейропатия.

До 60% пациентов с сахарным диабетом имеют жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, которые патогенетически возникают в результате именно энтеральной нейропатии, а возраст пациента, продолжительность заболевания и плохой контроль сахарного диабета положительно коррелируют с наличием желудочно-кишечных симптомов, в том числе хронического запора [13]. Систематический обзор с использованием портала OVID, базы данных PubMed и базы систематических обзоров Кокрейна с момента создания до октября 2015 года по данным анализа 95 соответствующих полнотекстовых статей показал, что хронический запор является одним из наиболее распространенных желудочно-кишечных симптомов у пациентов с диабетом и встречается чаще, чем у здоровых людей [13]. Механизм развития нарушений стула при диабетической энтеропатии представлен на рисунке 1 [8–12].

Как видно из представленного рисунка, запор является ранним симптомом, сигнализирующим о развитии и прогрессировании диабетической энтеропатии и свидетельствующем о нарушении работы нервных сплетений и клеток Кахаля, находящихся в кишечнике. Следовательно, патогенетически обоснованно при лечении запоров у пациентов с ожирением и сахарным диабетом использовать препараты, влияющие на нервно-мышечную передачу, что позволяет повысить

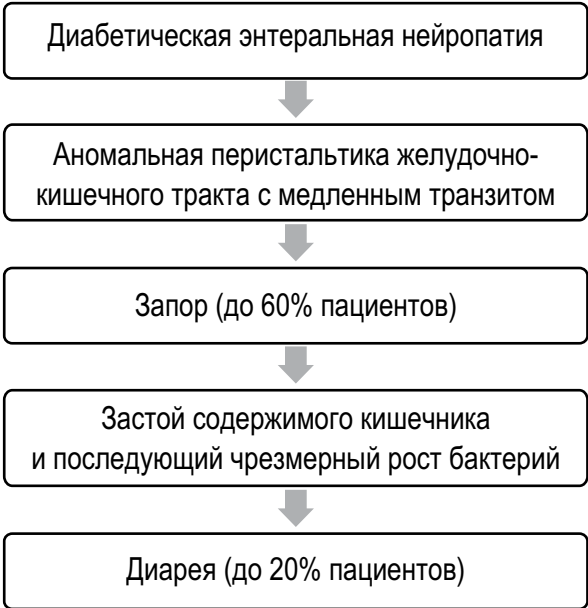


Рис. 1. Механизм развития нарушений стула при диабетической энтеральной нейропатии

эффективность терапии и избежать полипрагмазии. Препаратом выбора в данном случае может стать ипидакрин, механизмами действия которого являются ингибирование холинэстераз и блокада калиевых каналов, что обеспечивает улучшение проводимости нервных волокон и повышение силы сокращений мышц. Ипидакрин является эффективным средством терапии диабетической периферической полинейропатии, в том числе энтеральной, и способствует восстановлению замедленной моторики кишечника, что крайне актуально у пациентов с сахарным диабетом и запорами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность ипидакрина (ипигрикса) в лечении запоров у больных ожирением и сахарным диабетом 2-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился 41 пациент, у которых были ожирение (ИМТ выше 30), сахарный диабет 2-го типа, констипационный синдром (частота дефекаций 3 раза в неделю и менее и тип стула по Бристольской шкале 1–2). Всем пациентам назначалась диета, необходимая в комплексном лечении запоров. В зависимости от получаемой фармакотерапии пациенты были разделены на две группы. Группа исследования — 21 пациент, получающий комплексную терапию: макрогол и ипидакрин; группа сравнения — 20 больных, получающих монотерапию макроголом. Препараты назначались по схеме: макрогол 4000 в качестве осмотического слабительного в дозировке 1 пакет 1 раз в день 14 дней, затем 1 пакет через день 14 дней; ипидакрин (ипигрикс) по схеме: по 20 мг 3 раза в день в течение 4 дней, с 5-х суток — через день в течение 10 дней, далее 40 мг 2 раза в неделю 2 недели.

Критерии включения в исследование были следующие:

- 1) пациенты в возрасте 18–75 лет;
- 2) наличие абдоминального ожирения: индекс массы тела 30 и выше и окружность талии (ОТ) > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин;
- 3) установленный диагноз сахарного диабета 2-го типа;
- 4) наличие запоров (стул 3 раза в неделю и реже, 1–2 тип стула по Бристольской шкале).

До и после окончания терапии пациентам выполнялось комплексное обследование:

- 1) оценка жалоб (абдоминальная боль и/или дискомфорт, урчание в животе, вздутие живота, тенезмы) по результатам опроса с оценкой по двухбалльной системе — симптом присутствует или отсутствует;
- 2) информация о констипационном синдроме: частота стула (раз в неделю), консистенция стула (оценка по Бристольской шкале формы стула), временные интервалы появления стула для оценки циркадианных ритмов дефекации;
- 3) оценка гастроэнтерологических жалоб по шкале GSRS;

- 4) физикальное обследование, включающее общий осмотр, антропометрию, обследование по системам органов, а также расчет индекса массы тела;
- 5) инструментальное обследование: выполнение фиброколоноскопии с целью исключения обтурации толстой кишки (выполнялось только до начала терапии);
- 6) оценка качества жизни (опросник SF-36);
- 7) оценка побочных эффектов, в том числе по результатам клинического и биохимического (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, ГГТП, сахар) анализов крови.

В работе использовались валидизированные опросники:

- 1) шкала оценки гастроэнтерологических жалоб (GSRS — Gastrointestinal Symptom Rating Scale);
- 2) опросник для оценки качества жизни (КЖ) SF-36.

Опросник GSRS разработан отделом изучения качества жизни в ASTRA Hassle (автор I. Wiklund, 1998) [14]. Русскоязычная версия опросника GSRS была создана исследователями Межнационального центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) [3]. Опросник GSRS состоит из 15 вопросов, которые преобразуются в 5 шкал: абдоминальная боль (1, 4 вопросы), рефлюкс-синдром (2, 3, 5 вопросы), диарейный синдром (11, 12, 14 вопросы), диспептический синдром (6, 7, 8, 9 вопросы), синдром запоров (10, 13, 15 вопросы), а также идет подсчет баллов по шкале суммарного измерения (1–15 вопросы). Учитываются жалобы, беспокоящие пациента за неделю, предшествующую заполнению опросника. Показатели для каждого вопроса колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам гастроэнтерологической патологии и более низкому качеству жизни.

Опросник SF-36 прошел в России процесс валидации, культурной и языковой адаптации, исследователями Межнационального центра исследования качества жизни создана его русскоязычная версия (1998). Опросник SF-36 включает в себя 36 вопросов, которые формируют 8 шкал: физическое функционирование; ролевое физическое функционирование; боль; общее здоровье; ролевое эмоциональное функционирование; жизнеспособность; психологическое здоровье и социальное функционирование. Все шкалы опросника объединены в 2 суммарных измерения: физический компонент здоровья (1–4-я шкалы) и психический (5–8-я шкалы). Ответы оцени-

ваются в баллах от 1 до 6 в зависимости от категории вопроса.

Статистический анализ данных выполнен в пакете прикладных программ SPSS Statistics 17.0. При представлении полученных результатов для описания количественных переменных использовались среднее значение со стандартным отклонением в формате « $M \pm S$ » и медиана с квартильным интервалом в виде «Me (Q1; Q3)». Номинальные показатели представлены в качестве абсолютных и относительных величин «n (%)». Значение критерия статистической значимости (p) определено на уровне вероятности ошибки 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После лечения как в группе исследования, так и в группе сравнения наблюдалось улучшение по средним показателям частоты дефекаций и типа стула по Бристольской шкале, однако у пациентов, дополнительно принимающих ипсидакрин, эти показатели были достоверно лучше, чем у лиц, не получающих данный препарат (рис. 2, 3).

Обращает на себя внимание повышение количества эпизодов именно утреннего стула у пациентов на фоне лечения (рис. 4). Этот показатель свидетельствует о тенденции к восстановлению нормальных циркадианных ритмов дефекации, когда присутствует утренний ежедневный стул. Появление стула в утренние часы может быть косвенным признаком улучшения работы автономной нервной системы пищеварительной трубки.

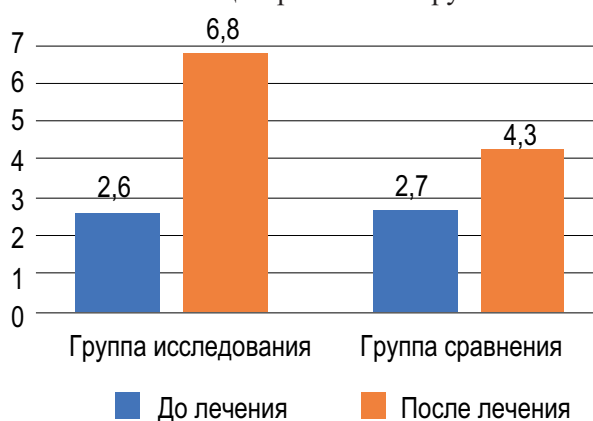


Рис. 2. Средние показатели частоты дефекаций в неделю у пациентов с абдоминальным ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и констипационным синдромом в разных группах до и после лечения. По оси абсцисс — группы пациентов; по оси ординат — частота дефекаций, раз в неделю. * — $p < 0,05$ — различия между группой исследования и группой сравнения достоверны

По данным опросника GSRS в обеих группах отмечалось уменьшение абдоминальной боли, диспепсического синдрома и синдрома запоров с достоверным различием по шкале запоров между группой исследования и группой сравнения (изменение с 9,72 до 2,84 и с 9,58 до 4,33 баллов соответственно).

По результатам опросника SF-36 выявлена тенденция к улучшению качества жизни по показателям физического и психического функционирования у пациентов после лечения в обеих группах.

Клинически значимых побочных эффектов и появления новых жалоб у пациентов не

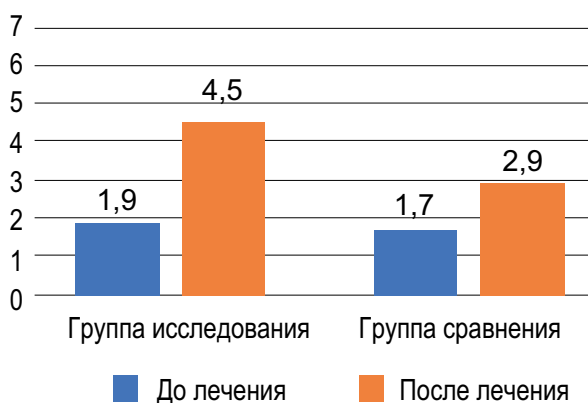


Рис. 3. Средние показатели типа стула по Бристольской шкале у пациентов с абдоминальным ожирением, сахарным диабетом с абдоминальным ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и констипационным синдромом в разных группах до и после лечения. По оси абсцисс — группы пациентов; по оси ординат — тип стула по Бристольской шкале (1–7). * — $p < 0,05$ — различия между группой исследования и группой сравнения достоверны

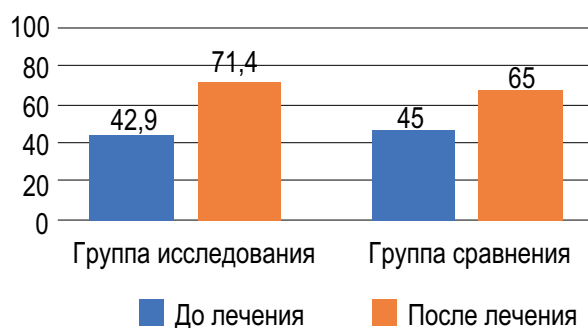


Рис. 4. Частота встречаемости утреннего стула у пациентов с абдоминальным ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и констипационным синдромом в разных группах до и после лечения. По оси абсцисс — группы пациентов; по оси ординат — частота встречаемости утреннего стула, %. * — $p < 0,05$ — различия между группой исследования и группой сравнения достоверны

отмечалось. Негативных изменений в клиническом и биохимическом анализах крови на фоне лечения не было. Аллергических реакций не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования установлено, что включение ипидакрина в схемы лечения запоров у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа способствует более полному восстановлению стула (достоверное увеличение числа дефекаций в неделю, смещение типа стула по Бристольской шкале в сторону нормы, увеличение числа дефекаций в утренние часы), уменьшению выраженности гастроэнтерологических жалоб, связанных с запорами, а также улучшению качества жизни. Ипидакрин (ипигрикс) может быть рекомендован в комплексной терапии данной категории пациентов как с целью лечения диабетической полинейропатии, так и с целью нормализации стула, что не только улучшает самочувствие пациента, но и способствует профилактике колоректального рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышникова Н.В., Соусова Я.В., Иванова А.С. Изжога и запор у больных с избыточной массой тела. Медицинский алфавит. 2020; 17(2): 11–4. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-17-11-14.
2. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Горбачева И.А. и др. Двигательная функция кишечника у пациентов с метаболическим синдромом. University therapeutic journal. 2020; 2(2): 25–31.
3. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 3-е издание, переработанное и дополненное. Под редакцией Ю.Л. Шевченко. М.: Издательство РАЕН; 2012; 528–30.
4. Фоминых Ю.А., Горбачева И.А., Успенский Ю.П. и др. Открытое, проспективное, сравнительное исследование моторно-эвакуаторной функции кишечника с нарушением акта дефекации в параллельных группах у пациентов с метаболическим синдромом. Дневник казанской медицинской школы. 2019; 2(24): 15–20.
5. Фоминых Ю.А., Горбачева И.А., Шемеровский К.А. и др. Проблема констипации и метаболический синдром. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018; 2(7–1): 46–8.
6. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Ниязов Р.М., Кизимова О.А. Нарушения циркадианных ритмов дефекации у пациентов с ожирением. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 3(199): 68–73. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-68-73.
7. Фоминых Ю.А., Шабров А.В., Успенский Ю.П., Иванов С.В. Функциональный запор у пациентов с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 7(143): 151–4.
8. Шульпекова Ю.О. Гастроэнтерологические проявления автономной диабетической нейропатии. РМЖ. 2011; 17 [электронный ресурс]. URL: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6794?> (дата обращения 09.06.2022).
9. Choung R.S., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D. et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. Am J Gastroenterol. 2012; 107(1): 82–8. DOI: 10.1038/ajg.2011.310.
10. Codario R.A. Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome: the primary care guide to diagnosis and management. Humana Press Inc., Second edition, 2010; 355. DOI: 10.1007/978-1-60327-441-8.
11. Conway RBN., Peltier A., Figaro MK. Constipation and glycemic control. J Diabetes Complications. 2021; 35(2): 107799. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107799. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33303296.
12. Jung H.K., Choung R.S., Locke G.R. 3rd. et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. Gastroenterology. 2009; 136(4): 1225–33. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.047.
13. Prasad V.G., Abraham P. Management of chronic constipation in patients with diabetes mellitus. Indian J Gastroenterol. 2017; 36(1): 11–22. DOI: 10.1007/s12664-016-0724-2. Epub 2016 Dec 17. PMID: 27987136.
14. Revicki D.A., Wood M., Wiklund I., Crawley J. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. Qual Life Res. 1998; 7(1): 75–83. DOI: 10.1023/a:1008841022998.
15. Silveira E.A., Santos ASEAC., Ribeiro J.N. et al. Prevalence of constipation in adults with obesity class II and III and associated factors. BMC Gastroenterol. 2021; 21(1): 217. DOI: 10.1186/s12876-021-01806-5. PMID: 33980157; PMCID: PMC8114515.
16. Song H.J. Constipation in community-dwelling elders: prevalence and associated factors. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2012; 39(6): 640–5. DOI: 10.1097/WON.0b013e31826a4b70.
17. Yarandi S.S., Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. Neurogastroenterol Motil. 2014; 26(5): 611–24. DOI: 10.1111/nmo.12330.

REFERENCES

1. Baryshnikova N.V., Sousova Ya.V., Ivanova A.S. Izzhoga i zapor u bol'nykh s izbytochnoy massoy tela [Heartburn and constipation in patients with excess body weight]. Meditsinskiy alfavit Publ. 2020; 17(2):

- 11–4. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-17-11-14. (in Russian).
2. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gorbacheva I.A. i dr. Dvigatel'naya funktsiya kishechnika u patsiyentov s metabolicheskim sindromom [Motor intestinal function in patients with metabolic syndrome]. *University therapeutic journal*. 2020; 2(2): 25–31. (in Russian).
3. Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine [Guide to the study of the quality of life in medicine]. 3-ye izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye. Pod redaktsiyey Yu.L. Shevchenko. Moskva: Izdatel'stvo RAYEN; 2012; 528–30. (in Russian).
4. Fominykh Yu.A., Gorbacheva I.A., Uspenskiy Yu.P. i dr. Otkrytoye, prospektivnoye, sravnitel'noye issledovaniye motorno-evakuatornoy funktsii kishechnika s narusheniyem akta defekatsii v parallel'nykh gruppakh u patsiyentov s metabolicheskim sindromom [Open, prospective, comparative study of the intestinal motor-evacuation function with impaired defecation act in parallel groups in patients with metabolic syndrome]. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly*. 2019; 2(24): 15–20. (in Russian).
5. Fominykh Yu.A., Gorbacheva I.A., Shemerovskiy K.A. i dr. Problema konstipatsii i metabolicheskiy sindrom [The problem of conditions and metabolic syndrome]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye*. 2018; 2(7–1): 46–8. (in Russian).
6. Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V., Niyazov R.M., Kizimova O.A. Narusheniya tsirkadiannykh ritmov defekatsii u patsiyentov s ozhireniyem. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Disorders of circadian defecation rhythms in obese patients]. 2022; 3(199): 68–73. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-68-73. (in Russian).
7. Fominykh Yu.A., Shabrov A.V., Uspenskiy Yu.P., Ivanov S.V. Funktsional'nyy zapor u patsiyentov s metabolicheskim sindromom [Functional constipation in patients with metabolic syndrome]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 7(143): 151–4. (in Russian).
8. Shul'pekova Yu.O. Gastroenterologicheskiye proyavleniya avtonomnoy diabeticheskoy neyropatii [Gastroenterological manifestations of autonomous diabetic neuropathy]. *RMZH*. 2011; 17 [elektronnyy resurs]. URL: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6794?> (data obrashcheniya 09.06.2022). (in Russian).
9. Choung R.S., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D. et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(1): 82–8. DOI: 10.1038/ajg.2011.310.
10. Codario R.A. Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome: the primary care guide to diagnosis and management. Humana Press Inc., Second edition, 2010; 355. DOI: 10.1007/978-1-60327-441-8.
11. Conway RBN., Peltier A., Figaro MK. Constipation and glycemic control. *J Diabetes Complications*. 2021; 35(2): 107799. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107799. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33303296.
12. Jung H.K., Choung R.S., Locke G.R. 3rd. et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009; 136(4): 1225–33. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.047.
13. Prasad V.G., Abraham P. Management of chronic constipation in patients with diabetes mellitus. *Indian J Gastroenterol*. 2017; 36(1): 11–22. DOI: 10.1007/s12664-016-0724-2. Epub 2016 Dec 17. PMID: 27987136.
14. Revicki D.A., Wood M., Wiklund I., Crawley J. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Qual Life Res*. 1998; 7(1): 75–83. DOI: 10.1023/a:1008841022998.
15. Silveira E.A., Santos ASEAC., Ribeiro J.N. et al. Prevalence of constipation in adults with obesity class II and III and associated factors. *BMC Gastroenterol*. 2021; 21(1): 217. DOI: 10.1186/s12876-021-01806-5. PMID: 33980157; PMCID: PMC8114515.
16. Song H.J. Constipation in community-dwelling elders: prevalence and associated factors. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2012; 39(6): 640–5. DOI: 10.1097/WON.0b013e31826a4b70
17. Yarandi S.S., Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26(5): 611–24. DOI: 10.1111/nmo.12330.

DOI: 10.56871/4516.2022.86.82.007

УДК [616.127-005.8+616.124.2]-008.6+616.132.2-002-07-08+616-089

СТРЕССОВАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

© Дмитрий Дмитриевич Зотов, Алексей Викторович Сизов,
Наталья Яковлевна Дзеранова, Яна Вячеславовна Соусова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург,
Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Дмитрий Дмитриевич Зотов — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени
профессора В.А. Вальдмана. E-mail: ddzotov@mail.ru

Поступила: 24.05.2022

Одобрена: 27.08.2022

Принята к печати: 01.09.2022

РЕЗЮМЕ. В данной статье представлены актуальные сведения об этиопатогенезе, проявлениях и диагностических особенностях, характерных для стрессовой кардиомиопатии. Приведено также краткое изложение наиболее распространенных клинических ситуаций с рекомендациями по назначению медикаментозного лечения. В качестве практического примера диагностики синдрома такоцубо продемонстрирован клинический случай обследования и лечения пациентки с классической картиной клинических и электрокардиографических проявлений этого заболевания в сочетании с быстро обратимыми эхокардиографическими и вентрикулографическими нарушениями структуры и сократимости миокарда левого желудочка, невыраженными изменениями лабораторных данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром такоцубо; стрессовая кардиомиопатия; синдром апикального баллонирования (САБ); инфаркт миокарда (ИМ); острый коронарный синдром (ОКС); эндоваскулярные вмешательства; систолическая дисфункция; коронарная артерия; клинический случай.

STRESS CARDIOMYOPATHY: A REVIEW OF THE PROBLEM AND CLINICAL CASE

© Dmitriy D. Zotov, Aleksey V. Sizov, Natal'ya Ya. Dzeranova, Iana V. Sousova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Dmitriy D. Zotov — MD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after professor V.A. Waldman. E-mail: ddzotov@mail.ru

Received: 24.05.2022

Revised: 27.08.2022

Accepted: 01.09.2022

SUMMARY. This article presents up-to-date information about the etiopathogenesis, manifestations and diagnostic features characteristic of stress cardiomyopathy. There is also provided the most common clinical situations with recommendations for prescribing medication. A clinical case of examination and treatment of a patient was demonstrated as a practical example of the differential diagnosis of takotsubo syndrome. In the case described patient had a classic picture of clinical and electrocardiographic manifestations of this disease in combination with rapidly reversible echocardiographic and ventriculographic disorders of the structure and contractility of the left ventricular myocardium, unexpressed changes in laboratory data.

KEY WORDS: takotsubo syndrome; stress cardiomyopathy; apical ballooning syndrome (ABS); heart attack (myocardial infarction, MI); acute coronary syndrome (ACS); endovascular surgery; systolic dysfunction; coronary artery; clinical case.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРОБЛЕМЕ

Стрессовая кардиомиопатия (СКМП) была впервые описана японским врачом Сато в 1990 году [23]. Его коллега Дотэ в 1991 году назвал это заболевание «синдром такоцубо» (от японского 蛸壺, takotsubo — ловушка для осьминога, горшок с круглым дном и узким горлом), так как при этой патологии вследствие развивающейся дисфункции верхушки и средних сегментов при сохранной или даже повышенной сократимости базальных сегментов левый желудочек обычно приобретает форму, соответствующую этому названию, что может быть выявлено при эхокардиографии (ЭхоКГ) или вентрикулографии [10]. Наряду с классической срединно-апикальной формой СКМП, описаны более редкие варианты, затрагивающие только срединные сегменты или правый желудочек [4, 20]. Дисфункция миокарда является при этом временной и обратимой и сохраняется обычно не более нескольких дней или недель. Таким образом, в большинстве случаев заболевание имеет благоприятный прогноз.

СКМП известна в литературе также под названиями «транзиторное апикальное баллонирование» или «синдром разбитого сердца» [20, 23]. Преходящая дисфункция левого желудочка при СКМП может быть следствием тяжелого эмоционального или физического стресса, связанного, например, с утратой близкого человека, крупными финансовыми потерями, стихийными бедствиями, тяжелыми конфликтными ситуациями, серьезными болезнями пациента, хирургическими вмешательствами и т.п. Имеются сведения о возможной связи СКМП с феохромоцитомой [14], острым нарушением мозгового кровообращения [6], системными заболеваниями соединительной ткани. В период пандемии COVID-19 были отмечены случаи СКМП, возникшие на фоне коронавирусной инфекции [7].

К факторам риска СКМП следует также отнести курение, злоупотребление алкоголем, гиперлипидемию. Показано, что СКМП может иметь связь с тревожными расстройствами, депрессией, семейным анамнезом психоневрологических заболеваний [1]. СКМП, диагностируемая у 1–3 % пациентов

с подозрением на острый коронарный синдром, чаще всего наблюдается у женщин в постменопаузальном периоде, обычно в возрасте 65–70 лет [15]. В последние годы в связи с улучшением информированности врачей о СКМП отмечается заметный рост частоты диагностируемых случаев этого заболевания.

Патогенез СКМП недостаточно изучен. Важную роль в ее происхождении отводят гиперактивации симпатoadреналовой системы [20, 21]. Показано, что во время острой фазы СКМП в крови наблюдается повышенная концентрация адреналина, норадреналина и допамина, существенно превышающая таковую при остром инфаркте миокарда. Катехоламин-зависимая гиперконтрактильность миокарда при экстремально высоких концентрациях адреналина и норадреналина сменяется парадоксальным эффектом снижения сократимости за счет кардиотоксической даун-регуляции β -адренорецепторов. Преобладающее верхушечное поражение миокарда объясняют как отсутствием трехслойной структуры миокарда в области верхушки, так и, главным образом, более плотной концентрацией адренорецепторов в апикальной области в сравнении с базальными отделами миокарда. Вследствие различной плотности адренорецепторов в разных отделах сердца циркулирующие при стрессе в крови катехоламины в большей степени повреждают верхушечную область левого желудочка. Гиперактивация β -адренорецепторов миокарда ведет к внутриклеточной перегрузке кальцием и развитию катехоламинового оглушения (станнирования) миокарда, а гипертрофия базальных отделов ведет к развитию обструкции выходного тракта левого желудочка [11].

Существует представление о «катехоламинном миокардите» как основе СКМП: при магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов нередко обнаруживается медленно разрешающийся глобальный отек миокарда в сочетании с нарушениями его кинетики, что служит обоснованием концепции миокардита [16]. Предпринимались попытки выявить генетическую предрасположенность к развитию СКМП в зависимости от полиморфизмов генов адренорецепторов, однако существенных различий между пациентами с СКМП и контролем выявлено не было [15, 21].

Определенную роль в патогенезе СКМП приписывают транзиторному многососудистому вазоспазму коронарных артерий, дисфункции микрососудистого русла сердца и оксидативному стрессу [3, 22]. Возникновение СКМП преимущественно у пожилых женщин может быть связано с уменьшением кардиопротективных эффектов эстрогенов, которые способны уменьшать стресс-индуцированный гипоталамо-симпато-адреналовый ответ, а их дефицит приводит к повышению плотности β_1 -адренорецепторов и чувствительности β_2 -адренорецепторов. У женщин в постменопаузе это может способствовать неадекватному ответу на циркулирующие катехоламины и, как следствие, повреждению миокарда [15, 23].

Проводились исследования изменений уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в происхождении СКМП, которые не привели к однозначным выводам [18]. Было показано, что распространенность сахарного диабета среди больных СКМП значительно ниже, чем при истинном остром коронарном синдроме, связанном с ишемической болезнью сердца [8].

Клиническая картина СКМП напоминает острый коронарный синдром при отсутствии значимых поражений коронарных артерий [15, 21, 23]. Важнейшими симптомами являются острая боль в груди и одышка, возникающая на фоне физического или эмоционального стресса. Несмотря на существенное преобладание среди больных СКМП женщин в постменопаузе, это заболевание может наблюдаться и у более молодых женщин, а также у мужчин и даже детей, причем его триггерами могут быть не только отрицательные, но и положительные эмоции. Проявлениями СКМП могут быть признаки и симптомы сердечной недостаточности, кардиогенный шок и разнообразные нарушения сердечного ритма, в том числе фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии, в том числе фатального характера.

Изменения ЭКГ наблюдаются у большинства пациентов [1, 20]. К ним относятся elevation сегмента *ST* в передних отведениях (у 90% пациентов), инверсия зубца *T*, реже появление зубца *U* и удлинение интервала *Q-T*, которое может быть ассоциировано с вероятностью двунаправленной желудочковой тахикардии. У четверти пациентов может формироваться патологический зубец *Q*.

Уровень биомаркеров повреждения миокарда (тропонинов и креатинфосфокиназы МВ-фракция (КФК-МВ)) при этом заболе-

вании может быть повышен, однако степень этого повышения, как правило, существенно ниже, чем при инфаркте миокарда, и непропорциональна выраженности нарушений кинетики миокарда по данным ЭхоКГ, вентрикулографии или МРТ сердца. Уровень мозгового натрийуретического пептида обычно также повышен [15, 21].

ЭхоКГ в типичных случаях СКМП демонстрирует баллонирование срединно-верхушечных сегментов левого желудочка. Гораздо реже встречается изолированное вовлечение срединных или базальных отделов левого желудочка [20, 21, 23]. В любом случае зона гипо-/дискинезии миокарда при СКМП не соответствует области кровоснабжения какой-либо коронарной артерии. Таким образом, по данным ЭхоКГ могут быть выделены следующие четыре варианта (рис. 1):

- 1) классический — с баллонированием в области верхушки и базальной гиперкинезией, обструкцией выходного тракта левого желудочка, акинезией передней стенки и межжелудочковой перегородки;
- 2) обратный — с гиперкинезией верхушки сердца и акинезией базальных отделов левого желудочка;
- 3) срединный — с баллонообразным расширением и акинезией средних и гиперкинезией базальных и апикальных сегментов левого желудочка;
- 4) локальный — с ограничением в локальной области сегмента, обычно передней стенки левого желудочка.

Фракция выброса на высоте заболевания может снижаться до 20–50%, однако, как правило, она восстанавливается в течение 2–8 недель.

У четверти пациентов с СКМП отмечается обструкция пути оттока левого желудочка, возникающая вследствие гиперконтрактивности его базальных отделов и наличия переднесистолического сдвига передней створки митрального клапана, что ведет к повышению градиента давления в пути оттока [13]. Выявление обструкции важно с точки зрения лечебной тактики: на фоне снижения сердечного выброса у таких больных может развиваться гипотензия, однако попытка применения инотропных средств может в этом случае усугубить гемодинамические нарушения вплоть до развития кардиогенного шока.

У ряда пациентов с СКМП при ЭхоКГ могут наблюдаться нарушения сократимости стенок правого желудочка, следствием чего могут быть застойные явления в большом

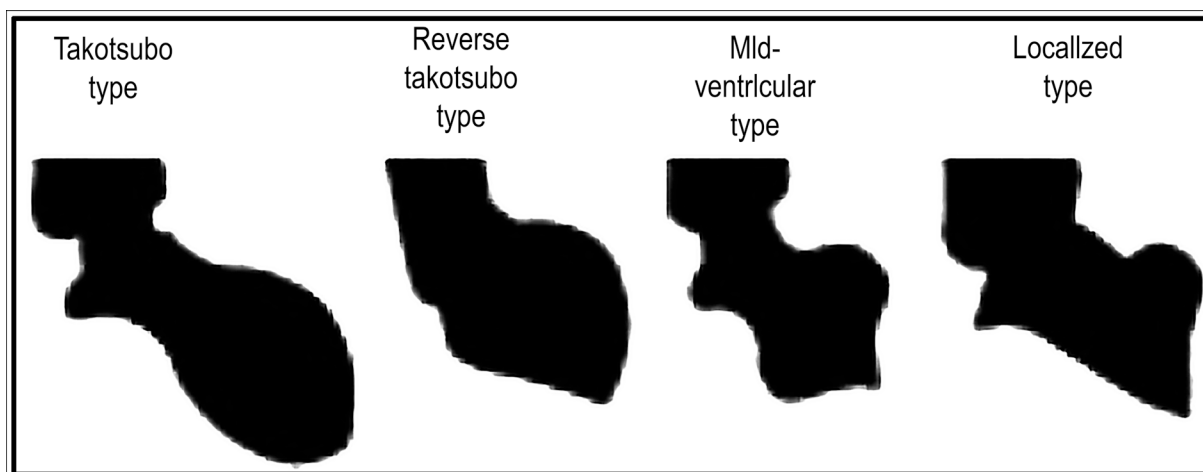


Рис. 1. Эхокардиографические типы кардиомиопатий

круге кровообращения, в том числе плевральный выпот [15].

С целью оценки нарушений сократимости миокарда при СКМП кроме ЭхоКГ могут использоваться и другие методы визуализации — вентрикулография, МРТ сердца. В отличие от инфаркта миокарда, при котором наблюдается стойкое локальное снижение сократимости миокарда, для типичной СКМП характерна более распространенная и обратимая гипо-/дискинезия апикальных сегментов левого желудочка [21].

Коронароангиография при СКМП в отличие от острого коронарного синдрома не обнаруживает признаков окклюзии коронарных артерий, однако у более пожилых пациентов могут выявляться случаи их гемодинамически незначимого поражения [17].

Предложены следующие диагностические критерии СКМП (Mayo Clinic, 2008) [12]:

- 1) наличие стрессовых триггеров;
- 2) изменения на ЭКГ (элевация сегмента *ST* и/или инверсия зубца *T*, удлинение интервала *Q-T*, возможны пароксизмы тахикардии *torsades de pointes*);
- 3) отсутствие изменения коронарных артерий и их тромбоза по данным коронароангиографии;
- 4) дилатация апикальных или средних сегментов левого желудочка с компенсаторным гиперкинезом базальных сегментов, баллоноподобное расширение полости левого желудочка при ЭхоКГ;
- 5) непропорционально низкие уровни маркеров повреждения миокарда по сравнению со степенью дисфункции левого желудочка;
- 6) снижение фракции выброса ниже 40% с последующим быстрым улучшением функции левого желудочка.

В связи с недостаточной изученностью патофизиологии СКМП лечение этого заболевания носит во многом эмпирический характер и базируется на алгоритмах, предложенных для других нозологических форм [9]. Так, в остром периоде СКМП проводится стандартная терапия систолической сердечной недостаточности с назначением β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов ангиотензиновых рецепторов, в ряде случаев — диуретиков [2, 5].

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений больным назначают дезагреганты и антикоагулянты. При наличии сопутствующей стенокардии артериальной гипертензии проводится соответствующая терапия.

При развитии выраженной артериальной гипотензии могут использоваться инотропные средства, а также внутриаортальная баллонная контрпульсация и другие устройства для вспомогательного кровообращения.

Эти методы лечения, однако, не показаны при развитии обструкции выходного тракта левого желудочка, так как могут спровоцировать в этом случае кардиогенный шок. Методом выбора в такой ситуации является терапия β -адреноблокаторами [5, 9].

Интенсивная синдромная терапия проводится при таких осложнениях СКМП, как отек легких, кардиогенный шок, тяжелые аритмии, тромбоэмболии.

Восстановление функции ЛЖ у большинства пациентов происходит через 4–8 недель [21, 23]. Летальность при СКМП составляет 1–3%, она может быть связана с развитием перечисленных выше осложнений. У 10–15% больных возможны рецидивы заболевания [19], что, по мнению ряда исследователей,

диктует необходимость длительной поддерживающей терапии β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная В., 60 лет, была госпитализирована в клинику с жалобами на давящие боли за грудиной, иррадиирующие под левую лопатку, сопровождающиеся чувством нехватки воздуха, длящиеся более двух часов.

Из анамнеза известно, что она около пяти лет знает о повышении артериального давления (АД), максимальное АД — 180/100 мм рт.ст., обычное АД — 120/80 мм рт.ст. При повышении АД, которое пациентка отмечала не чаще 1–2 раз в месяц, принимала каптотрил 25 мг с хорошим эффектом. На протяжении последних трех лет эпизодически (не чаще двух раз в квартал) беспокоили перебои в работе сердца, с чем обследовалась амбулаторно. При обследовании, по данным мониторинга ЭКГ, выявлялась наджелудочковая экстрасистолия; ЭКГ в 12 стандартных отведениях, ЭхоКГ патологии не выявляли. При перебоях в работе сердца принимала соталол 80 мг. Ранее инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения не было.

На протяжении двух недель до настоящей госпитализации у больной были неприятности на работе, она очень сильно переживала. Ухудшение состояния было в течение двух дней до настоящей госпитализации, когда впервые в жизни на фоне привычной физической нагрузки женщина отметила появление загрудинного давящего дискомфорта, который сопровождался чувством нехватки воздуха и самостоятельно купировался в течение нескольких минут. В течение последующих суток боли описанного характера возобновились в покое, а когда они значительно усилились и стали затяжными, пациентка вызвала неотложную помощь, и с диагнозом «острый коронарный синдром» ее госпитализировали в клинику.

Анамнез жизни. Перенесенные заболевания — диффузный узловой зоб, эутиреоз. Эпидемиологический, аллергический анамнез без особенностей. Вредные привычки отрицает. Менопауза с 52 лет. Беременности 2, роды 2. Гинекологические заболевания отрицает. Наследственный анамнез отягощен со стороны матери, у которой была гипертоническая болезнь.

Объективные данные. Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Положение в постели вынужденное с возвышенным изголовьем.

Конституция нормостеническая. Удовлетворительного питания (ИМТ — 22,4 кг/м²). Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычных характеристик. Цианоз губ. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Молочные железы, костно-мышечная система без особенностей. Пульс 90 в минуту, удовлетворительных качеств. Артериальное давление (D=S) — 140 и 80 мм рт.ст. Тоны приглушены. Негрубый систолический шум в точке Боткина. Грудная клетка правильной формы. Дыхание жесткое. Хрипов нет. Язык влажный, чистый. Живот правильной формы, мягкий, безболезнен. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Почки не пальпируются. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Мочеиспускание свободное. Диурез обычный.

Клинический анализ крови: эритроциты — $5,1 \times 10^{12}$, гемоглобин — 151 г/л, гематокрит — 44%, лейкоциты — $7,6 \times 10^9$, нейтрофилы — 50,5%, лимфоциты — 41,4%, моноциты — 7,1%, эозинофилы — 0,7%, базофилы — 0,3%, тромбоциты — 252×10^9 , СОЭ — 20 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АЛТ — 41 → 29 U/L, АСТ — 37 → 22 U/L, креатинин — 64 мкмоль/л, общий белок — 67,1 г/л, холестерин — 6,24 → 3,99 ммоль/л, калий — 4,9 ммоль/л, глюкоза — 5,19 ммоль/л, натрий — 141 ммоль/л, билирубин — 19,5 мкмоль/л.

Креатинфосфокиназа: 280 → 92 U/L.

Гомоцистеин — 6,51 $\mu\text{mol/L}$ (норма 5,08–15,39).

Тиреотропный гормон — 1,17 uIU/mL (норма 0,27–4,94).

Тропонин I: 375,2 → 218,0 → 185,6 → 49,7 pg/mL (норма 0,0–26,2).

Липидограмма: холестерин — 3,99 ммоль/л, триглицериды — 1,78, ЛПОНП — 0,81 ммоль/л, ЛПВП — 1,31 ммоль/л, ЛПНП — 1,64 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 1,88.

Общий анализ мочи без особенностей.

Электрокардиограмма (ЭКГ), зарегистрированная за полгода до ухудшения состояния пациентки, показана на рисунке 2. Рисунки 3 и 4 отражают динамику электрокардиографических данных в 1-й и 7-й дни болезни. На представленных ЭКГ регистрируется синусовый ритм с частотой 60–65 в минуту. Динамика: PQ 170 → 180 → 180 мс, QRS 90 → 100 → 90 мс, QT 420 → 520 → 440 мс. В динамике отмечено снижение и последующее восстановление вольтажа зубцов комплекса QRS. Регистрируются распространенные нарушения процессов реполяриза-

ции миокарда. На третьей ЭКГ зарегистрирована суправентрикулярная экстрасистола.

ЭхоКГ в день поступления: аорта — 34 мм, ЛП — 37 мм, КДР ЛЖ — 56 мм, КСР ЛЖ — 37 мм, ФВ ЛЖ — 50%, МЖП — 9 мм, ЗС — 9 мм, ММЛЖ — 156 г, V_e — 0,7 м/с, V_a — 0,6 м/с, V_e/V_a — 1,2, ПЖ — 28 мм, ПП — 38×42 мм, Ла — 21 мм, давление в ЛА — 29 мм рт.ст., нижняя полая вена не расширена, спадается на вдохе более 50%. Створки МК уплотнены, митральная недостаточность I степени. Аорта не расширена. Стенка аорты и аортальные полулуния уплотнены. V_{max} AoK — 1,1 м/с. Аортальная недостаточность 0 степени. Трикуспидальная недостаточность I степени.

Пулмональный клапан: недостаточность 0 — I степени, V_{max} 0,6 м/с. Гипокинезия верхушки, верхушечных сегментов передней, боковой стенок и МЖП. Глобальная сократимость левого желудочка легко снижена. Псевдонормальный трансмитральный кровоток. Перикард без особенностей.

Коронарная ангиография, вентрикулография показаны на рисунке 5. Ангиографических признаков стенозирования коронарных артерий не выявлено. Обнаружено шарообразное расширение и неподвижность верхушки левого желудочка.

Суточное мониторирование ЭКГ. Синусовый ритм в течение всего времени наблюдения

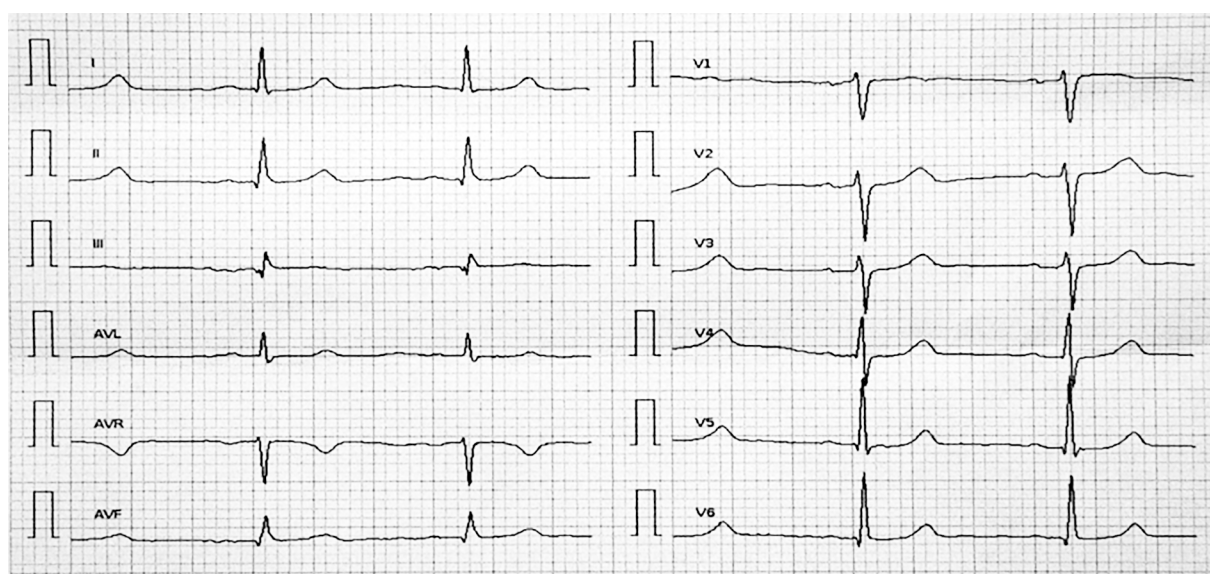


Рис. 2. Электрокардиограмма, зарегистрированная до начала заболевания

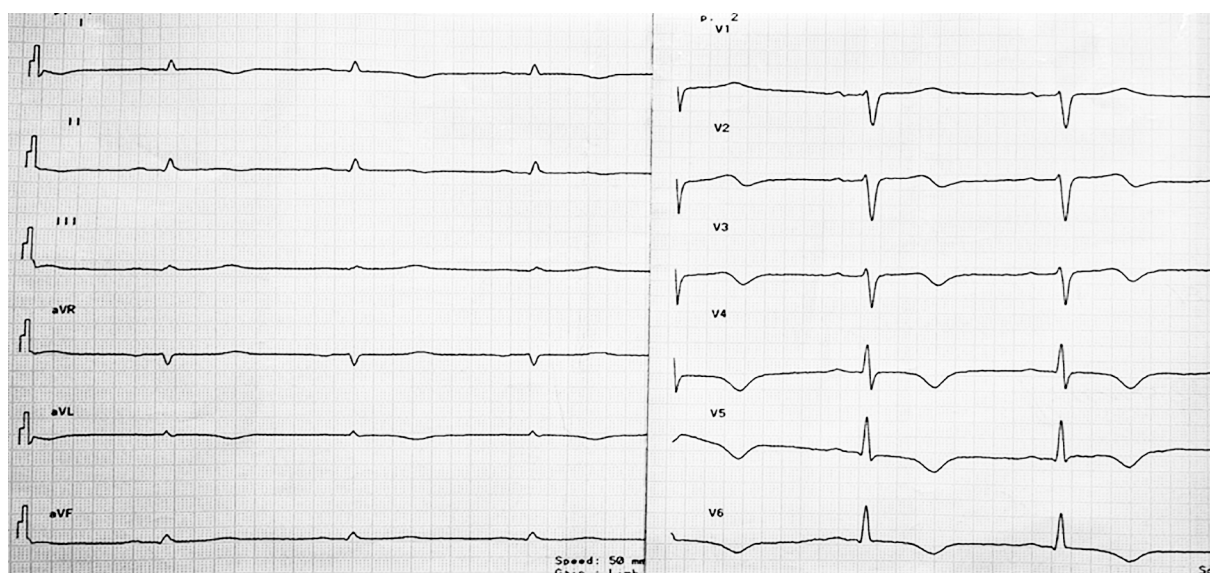


Рис. 3. Электрокардиограмма, зарегистрированная в 1-й день болезни

со средней частотой 62 в минуту. Зарегистрированы: одиночные, политопные предсердные экстрасистолы, всего 1575; 36 пароксизмов полифокусной предсердной тахикардии, состоящих из 4–11 комплексов с частотой от 101 до 151 в минуту; желудочковые экстрасистолы, всего 5. На фоне исходных изменений $ST-T$ достоверных ишемических изменений не обнаружено. В течение суток наблюдалось удлинение скорректированного интервала $Q-T$ свыше 450 мс в течение 3 часов 45 минут.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы: гиперплазия щитовидной железы. Объем правой доли — 11,3 см³, левой доли — 10,8 см³. В правой и левой долях выяв-

ляются изоэхогенные узлы, всего 5, диаметром от 6,3 до 11,2 мм.

Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Гемодинамически незначимый атеросклероз артерий. Лоцируются атеросклеротические бляшки в общей и внутренней сонных артериях от 1,2 до 1,5 мм.

Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей. Глубокие и подкожные вены проходимы, просвет свободный, кровоток фазный, синхронный с дыханием, компрессия полная. Перфорантные вены расширены. Данных за тромбоз вен не получено.

УЗИ органов брюшной полости и почек. Диффузное изменение и уплотнение ткани печени. Косвенные признаки дискинезии желчевыводя-

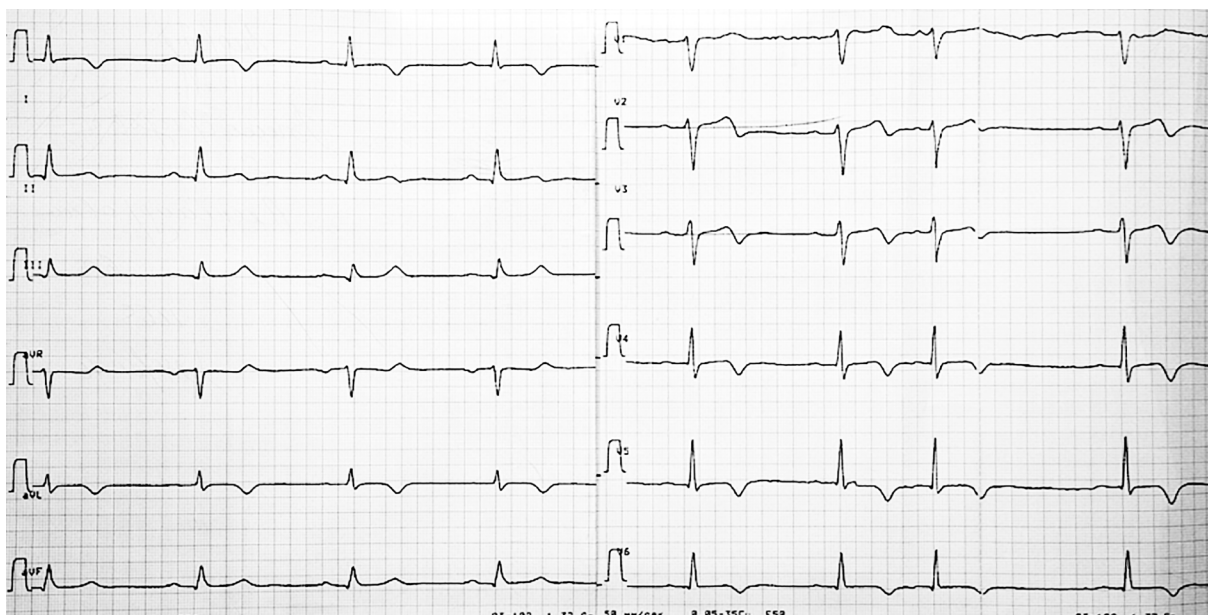


Рис. 4. Электрокардиограмма, зарегистрированная на 7-й день болезни

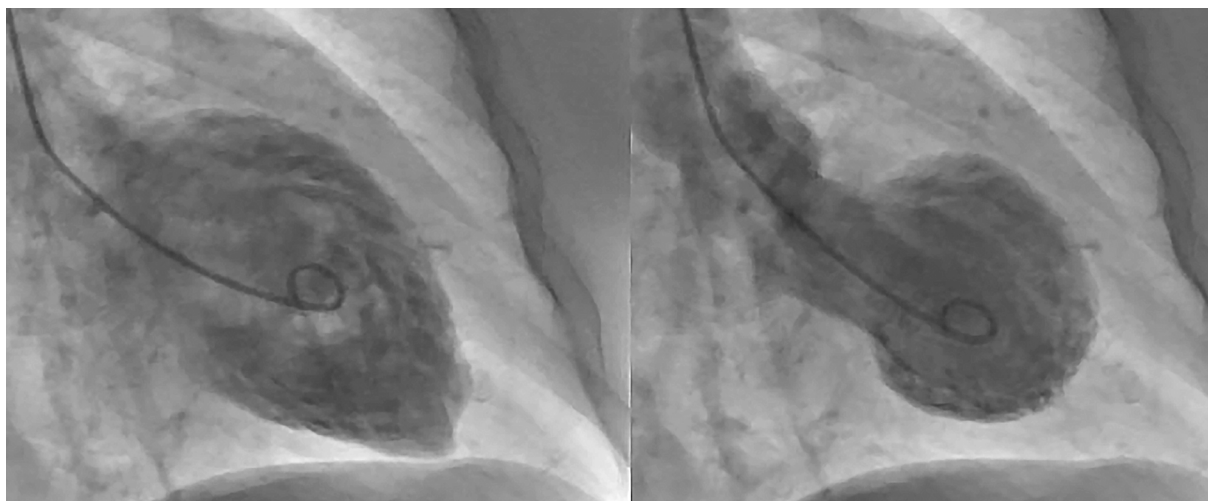


Рис. 5. Вентрикулограмма диастолы и систолы левого желудочка

щих путей. Мочекаменная болезнь. Конкремент правой почки. Мелкие кисты правой почки.

На фоне проводимой терапии, включавшей наркотические анальгетики, внутривенное введение нитроглицерина и β -адреноблокаторов, антикоагулянтов, диуретиков болевой синдром, чувство нехватки воздуха были купированы.

В последующие дни, вплоть до выписки, пациентка получала: бисопролол 5 мг в сутки, периндоприл 5 мг в сутки, клопидогрел 75 мг в сутки, ацетилсалициловую кислоту 100 мг в сутки. На фоне этой терапии ангинозные боли, одышка не возобновлялись. Наблюдалась динамика снижения уровня тропонина I.

Следует отметить, что повышение уровня тропонина I не достигло значительных величин, как правило, наблюдаемых при остром инфаркте миокарда. ЭКГ показала сначала уменьшение, а затем быстрое восстановление вольтажа зубцов комплекса *QRS*, уменьшение интервала *Q-T* (520 \rightarrow 440 мс), а также нетипичную для инфаркта миокарда динамику изменений процессов реполяризации.

При проведении повторной ЭхоКГ (на 10-й день болезни) было отмечено: уменьшение КДР ЛЖ (56 \rightarrow 49 мм) и КСР ЛЖ (37 \rightarrow 33 мм); улучшение систолической функции левого желудочка (ФВ 50 \rightarrow 70%); исчезновение зон нарушения сократимости левого желудочка.

Особенности представленного клинического наблюдения: характерная клиническая картина, незначительное повышение маркера повреждения миокарда; транзиторные, быстро обратимые изменения структуры и сократимости левого желудочка по данным ЭхоКГ и вентрикулографии; характерная картина ЭКГ дали возможность усомниться в том, что пациентка переносила истинный острый коронарный синдром. Клинический диагноз был сформулирован как «стрессовая кардиомиопатия».

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедева А.М., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Кардиомиопатия такотсубо. Креативная кардиология. 2013; 1: 82–7.
2. Лиманкина И.Н. Кардиомиопатия такотсубо. Вестник аритмологии. 2009; 56: 48–58.
3. Akashi Y.J., Nef H.M., Lyon A.R. Epidemiology and pathophysiology of takotsubo syndrome. Nature Reviews Cardiology. 2015; 12: 387–97.
4. Eitel I., F. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Bernhardt P. et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. AMA: Journal of the American Medical Association. 2011; 306(3): 277–86.
5. Lyon A.R., Bossone E., Schneider B. et al. Current state of knowledge on takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2016; 18(1): 8–27.
6. Finsterer J., Wahbi K. CNS disease triggering takotsubo stress cardiomyopathy. International Journal of Cardiology. 2014; 177(2): 322–9.
7. John K., Lal A., Mishra A. A review of the presentation and outcome of takotsubo cardiomyopathy in COVID-19. Monaldi Archives for Chest Disease. 2021; 91(3).
8. Madias J.E. Low prevalence of diabetes mellitus in patients with takotsubo syndrome: a plausible ‘protective’ effect with pathophysiologic connotations. European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care. 2015; 5(2): 164–70.
9. Madias J.E. Takotsubo Cardiomyopathy: Current Treatment. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(15): 3440.
10. Dote K., Sato H., Tateishi H. et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. Journal of Cardiology. 1991; 21(2): 203–14.
11. Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A. et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. The New England Journal of Medicine. 2005; 352(6): 539–48.
12. Prasad A., Lerman A., Rihal C.S. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. American Heart Journal. 2008; 155(3): 408–17.
13. Mahmoud R. El., Mansencal N., Pilliere R. et al. Prevalence and characteristics of left ventricular outflow tract obstruction in tako-tsubo syndrome. American Heart Journal. 2008; 156(3): 543–8.
14. Shams Y.-H. Clinical features and outcome of pheochromocytoma-induced takotsubo syndrome: analysis of 80 published cases. The American Journal of Cardiology. 2016; 117(11): 1836–44.
15. Shams Y.-H., Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. Clinical Autonomic Research. 2018; 28(1): 53–65.
16. Shams Y.-H. Myocarditis and takotsubo syndrome: are they mutually exclusive? International Journal of Cardiology. 2014; 177(1): 149–51.
17. Shams Y.-H. Takotsubo syndrome triggered by acute coronary syndrome in a cohort of 20 patients: an often missed diagnosis. International Journal of Cardiology Research. 2015; 02(2): 28–33.
18. Madhavan M., Borlaug B.A., Lerman A. et al. Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. Heart. 2009; 95(17): 1436–41.
19. Singh K., Carson K., Usmani Z. et al. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recur-

- rence of takotsubo cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2014; 174(3): 696–701.
20. Kato K., Lyon A.R., Ghadri J.-R. et al. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart*. 2017; 103(18): 1461–9.
 21. Matta A., Delmas C., Campelo-Parada F. et al. Takotsubo cardiomyopathy. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2022; 23(1): 38.
 22. Vitale C., Rosano G.M., Kaski J.C. Role of coronary microvascular dysfunction in takotsubo cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2016; 80(2): 299–305.
 23. Wan S.-H., Liang J.J. Takotsubo cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and optimal management. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2014; 5: 207–303.
 10. Dote K., Sato H., Tateishi H. et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *Journal of Cardiology*. 1991; 21(2): 203–14.
 11. Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A. et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352(6): 539–48.
 12. Prasad A., Lerman A., Rihal C.S. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2008; 155(3): 408–17.
 13. Mahmoud R.El., Mansencal N., Pilliere R. et al. Prevalence and characteristics of left ventricular outflow tract obstruction in tako-tsubo syndrome. *American Heart Journal*. 2008; 156(3): 543–8.
 14. Shams Y.-H. Clinical features and outcome of pheochromocytoma-induced takotsubo syndrome: analysis of 80 published cases. *The American Journal of Cardiology*. 2016; 117(11): 1836–44.
 15. Shams Y.-H., Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. *Clinical Autonomic Research*. 2018; 28(1): 53–65.
 16. Shams Y.-H. Myocarditis and takotsubo syndrome: are they mutually exclusive? *International Journal of Cardiology*. 2014; 177(1): 149–51.
 17. Shams Y.-H. Takotsubo syndrome triggered by acute coronary syndrome in a cohort of 20 patients: an often missed diagnosis. *International Journal of Cardiology Research*. 2015; 02(2): 28–33.
 18. Madhavan M., Borlaug B.A., Lerman A. et al. Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. *Heart*. 2009; 95(17): 1436–41.
 19. Singh K., Carson K., Usmani Z. et al. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2014; 174(3): 696–701.
 20. Kato K., Lyon A.R., Ghadri J.-R. et al. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart*. 2017; 103(18): 1461–9.
 21. Matta A., Delmas C., Campelo-Parada F. et al. Takotsubo cardiomyopathy. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2022; 23(1): 38.
 22. Vitale C., Rosano G.M., Kaski J.C. Role of coronary microvascular dysfunction in takotsubo cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2016; 80(2): 299–305.
 23. Wan S.-H., Liang J.J. Takotsubo cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and optimal management. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2014; 5: 207–303.

REFERENCES

1. Lebedeva A.M., Vasil'yeva Ye.Yu., Shpektor A.V. Kardiomiopatiya takotsubo [Takotsubo cardiomyopathy]. *Kreativnaya kardiologiya*. 2013; 1: 82–7. (in Russian).
2. Limankina I.N. Kardiomiopatiya takotsubo [Takotsubo cardiomyopathy]. *Vestnik aritmologii*. 2009; 56: 48–58. (in Russian).
3. Akashi Y.J., Nef H.M., Lyon A.R. Epidemiology and pathophysiology of takotsubo syndrome. *Nature Reviews Cardiology*. 2015; 12: 387–97.
4. Eitel I., F. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Bernhardt P. et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *AMA: Journal of the American Medical Association*. 2011; 306(3): 277–86.
5. Lyon A.R., Bossone E., Schneider B. et al. Current state of knowledge on takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2016; 18(1): 8–27.
6. Finsterer J., Wahbi K. CNS disease triggering takotsubo stress cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2014; 177(2): 322–9.
7. John K., Lal A., Mishra A. A review of the presentation and outcome of takotsubo cardiomyopathy in COVID-19. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2021; 91(3).
8. Madias J.E. Low prevalence of diabetes mellitus in patients with takotsubo syndrome: a plausible 'protective' effect with pathophysiologic connotations. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2015; 5(2): 164–70.
9. Madias J.E. Takotsubo Cardiomyopathy: Current Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(15): 3440.

DOI: 10.56871/4096.2022.75.19.008

УДК 611.81.013+616.8-009.17+159.955+615.851+615.035.1+616-035

ТЕРАПИЯ АСТЕНИИ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

© Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Андрей Михайлович Сарана³,
Кямаля Низамитдиновна Наджафова², Наида Адалат кызы Иманвердиева⁴

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

³ Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

⁴ Астраханский государственный медицинский университет. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Контактная информация: Кямаля Низамитдиновна Наджафова — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Поступила: 06.06.2022

Одобрена: 23.08.2022

Принята к печати: 01.09.2022

РЕЗЮМЕ. Астения — одна из наиболее распространенных неспецифических форм реагирования центральной нервной системы на самые разнообразные внешние и внутренние трудности. Согласно уровню обращаемости за медицинской помощью, более 60% жалоб пациентов приходится на долю связанных с астеническим синдромом. Подобные расстройства наблюдаются у всех категорий населения. Данная статья представлена вниманию читателей как заключительная, четвертая, из цикла клинических лекций, посвященных проблеме астении. Рассматриваются основные принципы лечения астенических расстройств, возможности психотерапии, физиотерапии и медикаментозной коррекции астенических состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: астения; астеническое состояние; психотерапия; медикаментозное лечение астении.

ASTHENIA THERAPY IN THE CLINIC OF INTERNAL DISEASES

© Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Andrey M. Sarana³, Kyamalya N. Nadzhafova²,
Naida A. Imanverdiyeva⁴

¹ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, Leo Tolstoy str., 6–8

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³ Saint-Petersburg State University. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya Embankment, 7–9

⁴ Astrakhan State Medical University. 414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121

Contact information: Kyamalya N. Nadzhafova — Assistant of Department of Faculty Therapy named after professor V.A. Waldman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Received: 06.06.2022

Revised: 23.08.2022

Accepted: 01.09.2022

SUMMARY. Asthenia is one of the most common nonspecific forms of the central nervous system's response to a wide variety of external and internal difficulties. According to the level

of medical care, more than 60% of patient complaints are related to asthenic syndrome, similar disorders are observed in all categories of the population. This lecture is presented to the readers as the fourth and final of a series of clinical lectures on the problem of asthenia. The lecture discusses the basic principles of therapy of asthenic disorders, the possibilities of psychotherapy, physiotherapy and drug correction of asthenic conditions.

KEY WORDS: asthenia; asthenic condition; psychotherapy; drug therapy of asthenia.

ВВЕДЕНИЕ

Астения — болезненное состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью и истощаемостью с крайней неустойчивостью настроения, ослаблением самообладания, нетерпеливостью, неусидчивостью, нарушением сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов [4]. В литературе синонимами термина «астения» являются астеническое состояние, астенический синдром, астеническая реакция, нервно-психическая слабость [6, 7].

Формирование астенических расстройств сопровождается нарушениями психологической сферы в виде эмоциональной неустойчивости, повышенной возбудимости, лабильности неврологических реакций, раздражительности со снижением волевого контроля над эмоциями и поведением в целом. Изменения личности наиболее часто связаны с появлением капризности, плаксивости, с неустойчивостью самооценки и мотивации к деятельности. Вследствие комплекса изменений психической деятельности снижается работоспособность, продуктивность и успешность деятельности, что часто служит поводом для обращения к врачу.

Потребность в лечении астенических расстройств чрезвычайно велика. Так, проведенный интернет-поиск показал, что информация о возможностях терапии астенических расстройств — одна из самых востребованных для населения. Спектр препаратов на различных интернет-сайтах широк: от витаминов до антидепрессантов. И потому вопросы лечения астенических расстройств приобретают особую актуальность.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Патогенетические особенности астенических синдромов в клинике внутренних болезней определяют терапевтическую тактику. В каждом конкретном случае лечения

астенических нарушений с учетом преморбидных психологических свойств (астеноневротических, психастенических), социальных воздействий (стрессов, психических травм, кризисов) и клинических особенностей астенических проявлений при той или иной нозологической форме, выбираются и конкретные методы воздействия, которые, как правило, носят комплексный характер [5]. В случае органической причины астении лечение должно быть направлено на устранение органического заболевания (например, инфекции). При функциональной астении возникает необходимость в соответствующем изменении образа жизни (снижение рабочей нагрузки, избавление от стресса).

Системная терапия астенического синдрома ставит перед собой целью разрешить многие вопросы:

- улучшить физическую выносливость, уменьшить чувство общего утомления и тревоги за состояние своего здоровья;
- придать энергии пожилым людям, благодаря которой они смогут справляться с повседневными заботами;
- улучшить концентрацию и память у студентов с признаками утомления;
- обеспечить лучшее восстановление и физическую подготовку у спортсменов;
- улучшить состояние при сексуальных расстройствах (нестабильности эрекции, снижении либидо и т.д.).

Медикаментозная терапия наиболее часто сочетается с психотерапией, социотерапией, направленной на формирование здорового образа жизни.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПСИХОТЕРАПИИ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В СОМАТИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

В настоящее время в системе восстановительного лечения различных заболеваний все шире реализуется комплексный подход, учитывающий наличие в этиопатогенезе биологического, психологического и социального факторов, каждый из которых нуждается в лечебных или корригирующих воздействиях, со-

ответствующих его природе. Если психологический фактор при том или ином заболевании выступает как один из этиологических, то его коррекция в значительной степени совпадает с содержанием психотерапии (одного из компонентов лечебного процесса). Определить общую схему соотношения психологической коррекции и психотерапии вне конкретной нозологии практически невозможно. Значение психологического фактора в этиопатогенезе того или иного заболевания определяет направленность психологической коррекции на решение собственно лечебных (психотерапевтических) задач и позволяет рассматривать методы психологической коррекции как методы психотерапии. Таким образом, задачи психологической коррекции могут существенно варьировать от направленности на вторичную и третичную профилактику основного заболевания и первичную профилактику возникающих последствий вторичных невротических расстройств при соматической патологии до практически полной идентичности задачам психотерапии при неврозах.

Об обоснованности использования понятия «психологическая коррекция» наряду с понятием «психологическое вмешательство» ответить однозначно довольно трудно. Их сопоставление обнаруживает очевидное сходство. И психологическая коррекция, и психологическое вмешательство, используемые с целью лечения, выполняют психотерапевтическую функцию. Очевидно, по существу эти понятия совпадают. Возможно, наиболее точным и адекватным был бы термин «психологическое вмешательство с целью психологической коррекции», однако это слишком громоздко. В отечественной литературе более распространенным является термин «психологическая коррекция», а в зарубежной — «психологическое вмешательство» [7].

Психологическая коррекция в клинике внутренних болезней представляет собой, во-первых, целенаправленное психологическое воздействие на патопсихологические (психопатологические) феномены, выступающие наиболее часто в виде вторичных невротических наслоений на основное соматическое заболевание. Речь идет, по сути дела, о психотерапии тревожных нарушений, депрессивных расстройств, враждебности, ипохондрических черт, элементов навязчивости и других расстройств пограничного уровня. Психотерапия эмоциональных нарушений, способствуя редукции патопсихологических симптомов, приводит к понижению уровня

нервно-психической напряженности, что способствует, в конечном счете, редукции астенической симптоматики. Во-вторых, психологическая коррекция в клинике внутренних болезней связана с активизацией психологических резервов и ресурсов личности, обеспечивающих личностное развитие с формированием более эффективной системы психической адаптации [1].

В отличие от психологической коррекции, направленной на гармонизацию личности и повышение эффективности ее функционирования, и от психологического консультирования, ориентированного на решение актуальных психологических проблем клиента, психотерапия в узком понимании этого термина основной своей задачей ставит купирование психопатологических и патопсихологических симптомов. Купирование болезненной симптоматики влечет за собой и повышение возможностей личности в решении ее психологических проблем, и создает условия личностного развития и роста, обуславливающего, в свою очередь, повышение эффективности функционирования личности как в интрапсихологическом плане, так и в межличностном функционировании.

Психотерапия — это психологическое воздействие на целостную психическую деятельность больного, а через нее — на весь организм человека. Вопрос о том, насколько эффективна психотерапия в клинике внутренних болезней и в какой форме следует ее проводить, активно дискутируется в последнее время. Современными авторами отмечается неуклонно возрастающая интеграция психотерапии в соматической медицине. Интерес к проблеме использования психотерапии в клинике внутренних болезней связан с широким распространением новой парадигмы — биопсихосоциальной концепции болезни. В соответствии с этой парадигмой признается существенная роль социально-психологических факторов практически при любом заболевании, соматическом или нервно-психическом. Современные представления о биопсихосоциальной концепции болезни, сменившей в 1970-е годы биомедицинскую модель, соответствуют положениям, высказанным еще в 1940-х годах Р.А. Лурией, который писал о том, что «по существу вся медицина является психосоматической», имея в виду тот факт, что психологические, психосоциальные факторы в большей или меньшей степени включены в этиопатогенез любого заболевания, соматического или нервно-психического, влияя в той или иной мере на ход течения и исход болезни.

Нет только психических и только соматических болезней, отмечает автор, а есть лишь живой процесс в живом организме; его жизненность и состоит в том, что он объединяет в себе и психическую, и соматическую сторону болезни.

Современное понимание болезни как биопсихосоциального явления ведет к признанию наличия психотерапевтических задач практически во всех клинических дисциплинах [8].

Объектом психотерапевтических воздействий при этом становятся различные соматические заболевания и, прежде всего, психосоматические расстройства. Вместе с тем, как отмечает один из крупнейших представителей психосоматической медицины Б. Стоквис (B. Stokvis), «успехи психотерапии в психосоматике производят не столь уж радужное впечатление. Нет смысла их приукрашивать: во многих случаях результаты удручающе мизерны, а нередко и вовсе равны нулю». Отмечается, что соматические, в том числе психосоматические, пациенты малоперспективны для психотерапевтического воздействия, особенно для психоанализа (Sifneos P.E., 1973). Психосоматика, достаточно разработанная на теоретическом уровне, пока не приобрела популярности в здравоохранении и крайне медленно внедряется в практику обслуживания больных. Конкретизируя те трудности, которые возникают при лечении соматически больных, Т.В. Karasu (1979) отмечает роль собственно соматических (биологических) механизмов, а также личностные характеристики и защитные механизмы пациентов, негативное значение контрпереносных реакций у самих интернистов и психотерапевтов.

Психотерапия оказывается полезной при различных соматических расстройствах. Направленная на восстановление тех элементов системы отношений пациента, которые определяют возникновение участвующего в этиопатогенезе заболевания психического стресса либо развитие в связи с последним невротических «наслоений», психотерапия способствует уменьшению клинических проявлений заболевания, повышению социальной активации больных, их адаптации в семье и обществе, а также повышает эффективность лечебных воздействий биологического характера.

При лечении соматических заболеваний широко применяются различные методы психотерапии: гипнотерапия, аутогенная тренировка, внушение и самовнушение. Есть данные о положительных результатах использования поведенческой терапии у больных с

психосоматическими заболеваниями. Основным в этом случае является преодоление зафиксированных реакций тревоги. С помощью указанных методов можно воздействовать не только на астению, но и на другие психопатологические нарушения — страх, депрессию, ипохондрию, а также на нейровегетативные и нейросоматические функционально-динамические расстройства (со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной и других систем). Следует отметить также развитие различных форм личностно-ориентированной, в том числе и групповой, психотерапии. Объектом групповой психотерапии при этом являются психологические факторы патогенеза заболевания: интрапсихический конфликт; механизмы психологической защиты; «внутренняя картина болезни», в том числе патологические реакции личности на заболевание; система значимых отношений больного, включая нарушенные в результате заболевания социальные связи пациента. Наибольший интерес в настоящее время представляют попытки применения групповой психотерапии при собственно психосоматических заболеваниях, а также вопросы соотношения ее с различными видами симптоматической психотерапии.

Если методы симптоматической психотерапии (релаксационные методики, аутотренинг, гипноз) показали свои возможности при разнообразных соматических расстройствах, то применение патогенетической психотерапии остается проблематичным: актуализация значимой психологической проблематики во время психотерапевтической сессии, как показывает опыт, может привести к манифестации симптома [6].

В связи с недостаточной разработанностью, проблематичностью и невысокой эффективностью патогенетической психотерапии в соматической клинике наряду с психотерапией как специальной технологической процедурой может быть сформулировано представление о психотерапевтическом подходе как общей стратегии построения взаимоотношений с больным. Психотерапевтический подход сложился в рамках традиционной медицины; он является адекватным холистическому подходу и биопсихосоциальной концепции.

Психотерапевтический подход, в отличие от психотерапии, не является законченным, самостоятельным, теоретически обоснованным методом. Он сложился в медицине стихийно, развивался в связи с интервенцией

психотерапевтических знаний в соматическую медицину и основан скорее на общих механизмах и закономерностях личностно-ориентированной реконструктивной психотерапии [5].

Важной составляющей частью психотерапевтического подхода в клинике является такой необходимый элемент работы врача или психолога, как психологический контакт. Начало диагностического исследования любого пациента начинается с установления психологического контакта. Невозможно получить более или менее достоверную информацию о больном без хорошего контакта с ним. Хороший психологический контакт означает безусловное и безоценочное принятие — элемент психотерапевтического процесса. Общими чертами психотерапии и психотерапевтического подхода являются такие неспецифические факторы психотерапевтического процесса, как эмпатия, осознание, обратная связь, отреагирование, коррективный эмоциональный опыт.

Взаимодействуя с пациентом, врач использует свой собственный опыт и свою психику как инструмент этой работы. В процессе сбора анамнеза врач может спровоцировать у больного слезы или раздражение, вызвать у него напряжение или тревогу, а также диагностировать у пациента то, чем страдает сам. Для того чтобы увидеть проблематику больного, а не свои собственные трудности и проблемы, исследователь применяет определенный стиль общения, который условно можно обозначить как «диагностическое общение». Это стиль максимально нейтральный, неопределенный, многозначный, такой, на который пациент может спровоцировать свою проблематику. Врач становится своеобразной проективной методикой, предоставляющей полную свободу ассоциаций и проекций. В ответ на предъявляемую пациентом симптоматику он избегает ярких проявлений собственных эмоций, поскольку в них практически всегда содержится оценочный компонент, накладывающий неизбежные ограничения на диагностический процесс. В результате больной получает возможность пережить то, что в психотерапии носит название «коррективный эмоциональный опыт».

Коррективный эмоциональный опыт — второй психотерапевтический элемент, содержащийся в фазе ориентации профессионального общения врача с пациентом. Для каждого человека привычно реагировать на тревогу собеседника собственной тревогой, на печаль — своей собственной печалью, на агрессию —

агрессией и т.д. Реагируя таким образом, мы неосознанно фиксируем негативное состояние партнера по общению, его страх, печаль, усиливаем и подкрепляем его. В то же время, не реагируя соответствующими состоянием собеседника эмоциями, не подкрепляя, не фиксируя это состояние, мы наблюдаем, что оно само по себе начинает изменяться. Встречая доброжелательную, принимающую позицию врача, который не осуждает, не оценивает, но и не подкрепляет, не усиливает эмоциональных реакций больного, пациент приобретает новый эмоциональный опыт, позволяющий ему изменить эмоционально-негативное состояние, снизить уровень напряжения, почувствовать себя психологически более комфортно. Коррективный опыт связан с тем, что больной, не встречая осуждения или оценки со стороны врача, перестает бояться собственных эмоций, связанных с теми или иными болезненными ощущениями, и начинает свободнее их выражать. Часто нивелирование, выравнивание интенсивных эмоциональных реакций приводит к уменьшению интенсивности субъективного восприятия боли. Пациент становится точнее в описаниях своих симптомов, что помогает врачу получить более полное представление о течении его болезни [3].

В наиболее значимые моменты лечебно-диагностического процесса — при установлении психологического контакта, при сообщении диагноза и прогноза, если он неблагоприятный, а также тогда, когда решается вопрос об операции с вероятностью летального исхода, при формировании депрессий с суицидальной настроенностью — в целом, во всех случаях, когда речь идет об угрозе жизни пациента, на первый план выдвигается такой важный элемент профессиональной деятельности врача, как способность к эмпатическому реагированию. Эмпатия, или способность к эмоциональному включению в психологический мир пациента, обеспечивает наиболее полное и глубокое взаимодействие в диаде врач–больной — важное условие эффективности лечебно-диагностического процесса. Эмпатическое взаимодействие обеспечивает адекватную обратную связь, позволяя корректировать те или иные неточности в межличностном взаимодействии. Адекватное межличностное взаимодействие включает в себя также возможности эмоционального отреагирования проговариваемых и переживаемых проблем, т.е. катарсис.

Свободно излагая жалобы такому внимательному и профессиональному слушателю, как врач, больной уже испытывает некоторое

облегчение просто от того, что его внимательно, доброжелательно, не прерывая, выслушали. В фазе ориентации врач, предоставляя пациенту возможность свободно высказываться, может в определенной степени обеспечить реализацию такого терапевтического механизма, как катарсис. Понятие катарсиса ввел еще Аристотель, который утверждал, что через сочувствие и страх трагедия добивается очищения (катарсиса) духа. Как синоним в русском языке употребляется термин «отреагирование». За отреагированием, как правило, следует уменьшение эмоционального напряжения и чувство облегчения. Катарсис в психоанализе, рассматриваемый в качестве одного из центральных терапевтических механизмов, определяется как освобождение от негативного эмоционального опыта (негативных эмоциональных переживаний) путем отреагирования этого опыта (этих переживаний). Частичное отреагирование в беседе с врачом отрицательных эмоциональных переживаний, связанных с болью, страданием, физическим дискомфортом, снижает у пациента уровень напряжения и тревоги. Активное слушание жалоб больного в фазе ориентации — элемент психотерапевтического воздействия, знакомый каждому врачу.

В качестве общих факторов психотерапии с точки зрения того, что происходит с пациентом, обычно указывают:

- обращение к сфере эмоциональных отношений;
- самопонимание, принимаемое пациентом и психотерапевтом;
- предоставление и получение информации;
- укрепление веры больного в выздоровление;
- накопление положительного опыта;
- облегчение выхода эмоций.

Перечисленные факторы по сути совпадают с механизмами лечебного действия психотерапии и отражают когнитивные, эмоциональные и поведенческие процессы, способствующие успешности психотерапии и, в большей или меньшей степени, представленные практически во всех психотерапевтических системах (Исурина Г.Л., 2002). Эти же факторы оказываются вовлеченными при использовании психотерапевтического подхода в процесс профессионального общения врач—больной [2].

И психотерапия, и психотерапевтический подход используют одни и те же психотерапевтические приемы: разъяснение, уточнение, стимуляция, вербализация, интерпрета-

ция, конфронтация, научение, тренинг, советы и т.д. При этом в психотерапии ведущими являются специфические психотерапевтические процедуры, а в психотерапевтическом подходе — достижение комплайенса для эффективного осуществления медицинских процедур. В психотерапии более общая стратегия поведения психотерапевта тесно связана с его теоретической ориентацией, в частности, с тем, какой теории личности и какой концепции болезни он придерживается. Психотерапевтический подход является отражением общей гуманистической установки врачей в рамках парадигмы биопсихосоциальной концепции болезни.

ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ АСТЕНИИ

При лечении астенических нарушений применяют седативные и трофостимулирующие методы: электросонотерапия, электрофорез на воротниковую зону, гальванический воротник, транскраниальная электростимуляция, пелоидо-ультразвуковая терапия, циркулярный душ, массаж, ароматические (хвойные, с настоем трав цветов), минеральные, газовые, лекарственные (йодобромные, шалфейные) ванны. При сопутствующих сексуальных нарушениях к вышеперечисленным процедурам можно добавлять лекарственный электрофорез, эндоназальный электрофорез с церебролизатом, душ Шарко, рефлексотерапия, морские купания [3].

Дополнительные методы лечения астении: настои трав для внутреннего приема (для пациентов поликлинической формы лечения); порошки для внутреннего приема (маточное молочко, экстракты трав, фармацевтические производные, микроэлементы, витамины); капли для внутреннего приема (вытяжки из трав); витаминотерапия (заводские формы натуральных лекарств для подкожного введения и внутреннего приема); эмульсия для втирания в кожу живота, грудной клетки и спины (настойки трав, растительные жиры, растительный пигмент, натуральные эфирные масла, масляные вытяжки из трав, витамины); гель для втирания в кожу живота, грудной клетки и спины (настойки трав, натуральные эфирные масла, растительный пигмент, растительные жиры, витамины, настойка прополиса); крем для втирания в кожу живота, грудной клетки и спины (натуральные ароматические масла, растительные жиры, настойки трав, витамины, хлорофилл); жидкость для втирания в кожу живота, грудной

клетки и спины (хлорофилл, растительные жиры, витамины, натуральные ароматические масла, макроэлементы, настойки трав); аппаратная физиотерапия (магнитотерапия, синглетно-кислородная терапия, магнитолазерная терапия, лазеротерапия для пациентов поликлинической формы лечения); биогенная терапия (заводские формы натуральных лекарств для внутримышечного введения); адаптогены (заводские формы натуральных лекарств для внутреннего приема); ароматопунктура (для пациентов поликлинической формы лечения).

Первичный субъективный результат при лечении астении ощущим на 10–17-й день лечения, окончательный объективный — по истечению 50–75 дней, но будет зависеть от исходных характеристик (какая форма, стадия и особенности течения астении, наличие осложнений и каков характер сопутствующей патологии, какой уровень исполнительности к врачебным предписаниям, наличие вредных привычек, особенности работы и питания и т.д.).

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Астения — это комплекс симптомов, и именно совокупность этих симптомов (ухудшение памяти и концентрации, нарушения сна и сексуальной функции, мышечная слабость и др.), возникая у человека, делает его жизнь очень тягостной, безрадостной, а иногда и безысходной. При этом если такому пациенту назначить 3–4 препарата с целью устранения вышеуказанных симптомов (а он еще принимает несколько препаратов по поводу основного заболевания), его психологическое состояние может ухудшиться только от осознания тяжести своего заболевания [9]. Кроме этого, уверенности в эффективности интуитивно подобранного комплексного лечения (или даже готового «коктейля») нет, ибо отсутствуют научные данные, подтверждающие достоверность эффективности этих препаратов при астении.

При функциональной астении возникает необходимость в соответствующем изменении образа жизни (снижение нагрузки, организация режима труда и отдыха, изменение образа жизни), но лечение не может быть этим ограничено.

Наиболее часто для симптоматической терапии астенических состояний используются препараты из разных групп. При жалобах пациентов на общую слабость, усталость назначаются витаминно-минеральные комплексы,

адаптогены растительного происхождения, при нарушениях сна и раздражительности — снотворные либо успокоительные средства; при головных болях и ухудшении памяти — ноотропные препараты. Таким образом, астения не лечится как заболевание. Лечение может уменьшить одни симптомы и совсем не влиять на другие по той простой причине, что ни один из вышеуказанных препаратов не лечит комплекс симптомов, а лечит лишь отдельные ее проявления. Необходимо также учитывать, что все витаминные комплексы или препараты растительного происхождения действуют постепенно, и эффект прекращается после отмены.

Научно обоснованные рекомендации для лечения большинства астенических состояний включают назначение психостимуляторов и ноотропов. Для профилактики и лечения астении широко используют, в частности, различные ноотропные средства. Им присущи такие фармакодинамические эффекты, как стимуляция передачи возбуждения в центральных нейронах, облегчение информационного обмена между полушариями, улучшение энергетических процессов в нейронах, благодаря которым они, кроме устранения клинических проявлений астении, обеспечивают активацию интеллектуальных функций, повышение способности к обучению и улучшение памяти. Каждому ноотропному препарату присуще свое «терапевтическое окно», при котором наиболее эффективными являются средние дозировки, а малые и высокие малоактивны. К примеру, средний диапазон дозировок пирацетама составляет от 1,2 до 9,6 г/сут. Некоторые специалисты считают, что для него приоритетной является не суточная, а курсовая доза (50–64 г или 125–160 таблеток по 0,4 г).

Еще одной группой фармакологических препаратов, используемых при астении, являются периферические вазодилататоры, в особенности пентоксифиллин, алкалоиды спорыньи. Их лечебный эффект обусловлен улучшением мозгового кровообращения и устранением гипоксии нейронов. Если астения сопровождается вестибулярными нарушениями, ситуационно дополнительно могут быть назначены бетагистин, циннаризин, флунаризин. При преобладании в клинических проявлениях тревожного компонента полезны анксиолитики, преимущественно производные бензодиазепина, в минимальных и средних терапевтических дозах.

В системе комплексного лечения всего спектра астенических расстройств врачи, как

правило, назначают пациентам адаптогены. Это известные вещества растительного происхождения: женьшень, элеутерококк, лимонник и т.д. Проблема в том, что их трудно дозировать. К тому же их употребление может привести к побочным эффектам: нарушениям сна, повышенной возбудимости и другим плохо предсказуемым расстройствам.

Несмотря на то что психостимуляторы относятся к той группе психотропных препаратов, основными показаниями для которых являются астенические нарушения, использование их в данных случаях крайне нежелательно. Явления синдрома отмены, развитие зависимости и злоупотребления, риск возникновения соматических осложнений и многие другие нежелательные реакции возникают при терапии этой группой психотропных препаратов достаточно часто и быстро [2]. Альтернативой психостимуляторам является использование при терапии астенических состояний препаратов нейрометаболического действия, в психофармакологическом спектре которых выявляется отчетливый психостимулирующий эффект. Такие препараты обладают свойствами психостимуляторов (повышение психомоторной активности) и ноотропов (улучшение когнитивных функций) и могут быть выделены в особую группу антиастенических средств. Эти препараты не обладают нежелательными эффектами психостимуляторов (развитие осложнений и наличие противопоказаний при их использовании и др.), а также обладают возможностью более широкого применения, чем ноотропы, чей эффект прежде всего проявляется при терапии органически обусловленной астении. Обозначение антиастенических препаратов как особого класса психотропных средств диктуется не только особенностями их действия и применения, но важно в смысле повышения значимости проблемы терапии столь распространенных в клинической практике астенических состояний. Позиционирование антиастенических препаратов как близких к ноотропам по механизму действия, но обладающих отчетливыми клинически верифицированными психоактивирующими свойствами и в то же время лишенных нежелательных явлений и последствий, наблюдающихся при применении психостимуляторов, позволяет использовать их при терапии широкого круга астенических состояний, независимо от их этиологии и структуры. Однако необходимо помнить, что при назначении антиастенических препаратов (в отличие от ноотропов) требуется проведение полного соматического обследования для диагностики возможно имеющего-

ся соматического хронического заболевания и установления патогенетической связи его с явлениями астении. В таком случае антиастенические препараты следует подключать к основной проводимой терапевтической стратегии. При этом отсутствие лекарственных взаимодействий антиастенических средств приобретает особую ценность. Современный человек, который живет в большом городе, работает, занимается домашними проблемами, вряд ли сможет избавиться от астении, занявшись расслабляющей гимнастикой. При астении нарушена деятельность определенных структур головного мозга, и какими-то обыденными средствами, вроде прогулок, покупки новых нарядов, такое состояние не исправить. Таким пациентам нужна помощь врача, который даст рекомендации относительно образа жизни и назначит необходимую терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Астенические состояния имеют высокую распространенность среди пациентов с различной патологией. Они могут сопутствовать основному заболеванию или существовать самостоятельно, значительно снижая качество жизни и трудоспособность пациентов. В данном цикле из четырех клинических лекций, посвященном проблеме астении в клинике внутренних болезней, мы постарались осветить вопросы актуальности, терминологии, классификации астенических состояний, а также клинико-диагностические аспекты и принципы терапии астенических расстройств. Представленный материал предназначен для врачей любых специальностей, поскольку каждый врач в реальной клинической практике неизбежно сталкивается с явлениями астении у своих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев В.В., Львова О.А. Современные подходы к терапии астенического синдрома. *Consilium Medicum*. 2013; 1: 60–4.
2. Путилина М.В. Астенические расстройства в общей медицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. *Нервные болезни*. 2013; 4: 26–33.
3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 1: 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
4. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Понятие астении в клинике внутренних болезней. *University therapeutic journal*. 2022; 4(1): 52–63.

5. Шабров А.В., Соловьева С.Л. Астенические расстройства в терапевтической практике. Руководство по диагностике и лечению. СПб.; 2010.
6. Шабров А.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Клинические проявления астении. *University therapeutic journal*. 2022; 4(3): 47–56.
7. Шабров А.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Принципы диагностики астении. *University therapeutic journal*. 2022; 4(3): 57–63.
8. Abbot N.C. Chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 2006; 67(9522): 1574.
9. Garnefski N., Kraaij V. Specificity of relations between adolescents' cognitive emotion regulation strategies and symptoms of depression and anxiety. *CognEmot*. 2018; 32(7): 1401–8. DOI: 10.1080/02699931.2016.1232698.
3. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. i dr. Klinicheskie rekomendacii «Starcheskaya asteniya» [Clinical guidelines frailty]. *Rossiiskij zhurnal geriatricheskoj mediciny*. 2020; 1: 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. (in Russian).
4. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Poniatie astenii v klinike vnutrennih boleznej [The concept of asthenia in the clinic of internal diseases]. *University therapeutic journal*. 2022; 4(1): 52–63. (in Russian).
5. Shabrov A.V., Solov'eva S.L. Astenicheskie rasstrojstva v terapevticheskoy praktike. *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Asthenic disorders in therapeutic practice. Guidelines for diagnosis and treatment]. Sankt-Peterburg; 2010. (in Russian).
6. Shabrov A.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Klinicheskie proyavleniya astenii [Clinical manifestations of asthenia]. *University therapeutic journal*. 2022; 4(3): 47–56. (in Russian).
7. Shabrov A.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Principy diagnostiki astenii [Principles of asthenia diagnosis]. *University therapeutic journal*. 2022; 4(3): 57–63. (in Russian).
8. Abbot N.C. Chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 2006; 67(9522):1574.
9. Garnefski N., Kraaij V. Specificity of relations between adolescents' cognitive emotion regulation strategies and symptoms of depression and anxiety. *CognEmot*. 2018; 32(7): 1401–8. DOI: 10.1080/02699931.2016.1232698.

REFERENCES

1. Gusev V.V., L'vova O.A. Sovremennye podhody k terapii astenicheskogo sindroma [Modern approaches to the treatment of asthenic syndrome]. *Consilium Medicum*. 2013;1: 60–4. (in Russian).
2. Putilina M.V. Astenicheskie rasstrojstva v obshche-meditsinskoj praktike. *Algoritmy diagnostiki i terapii* [Asthenic disorders in general medical practice. Algorithms of diagnostics and therapy]. *Nervnye bolezni*. 2013; 4: 26–33. (in Russian).

DOI: 10.56871/3977.2022.21.74.009

УДК 612.39+579.61+616-056.5]-053.2/.6+613.287.1+613.953.1

ПРЕБИОТИКИ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И КРИТЕРИИ ВЫБОРА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© Вера Людвиговна Грицинская^{1, 2}¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2² Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А**Контактная информация:** Вера Людвиговна Грицинская — ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии. E-mail: tryfive@mail.ru**Поступила:** 29.05.2022**Одобрена:** 24.08.2022**Принята к печати:** 01.09.2022

РЕЗЮМЕ. В лекции приведена терминология субстанций, обладающих пребиотическим влиянием на микробиом человека. Представлены существующие в настоящее время классификации пребиотиков. Изложены требования, которым, согласно рекомендациям Международной научной ассоциации по вопросам пробиотиков и пребиотиков (ISAPP), должны соответствовать вещества и химические соединения для включения в группу пребиотических. Дана характеристика основных пребиотиков, механизм влияния на человека и показания к их применению в педиатрической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пребиотики; микробиота; микробиом; питание детей.

PREBIOTICS: CLASSIFICATION, MAIN CHARACTERISTICS AND SELECTION CRITERIA IN PEDIATRIC PRACTICE

© Vera L. Gritsinskaya^{1, 2}¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2² Saint-Petersburg Medico-Social Institute. 195271, Saint-Petersburg, Kondratyevsky pr., 72, lit. A**Contact information:** Vera L. Gritsinskaya — Leading researcher of the laboratory of medical and social problems in Pediatrics. E-mail: tryfive@mail.ru**Received:** 29.05.2022**Revised:** 24.08.2022**Accepted:** 01.09.2022

SUMMARY. The lecture presents the terminology of substances that have a prebiotic effect on the human microbiome. The currently existing classifications of prebiotics are presented. The requirements that, according to the recommendations of the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), must comply with substances and chemical compounds for inclusion in the prebiotic group. The characteristics of the main prebiotics, the mechanism of influence on a person and indications for their use in pediatric practice are given.

KEY WORDS: prebiotics; microbiota; microbiome; children's nutrition.

ВВЕДЕНИЕ

Общепризнанно влияние количественного и качественного состава микробиома человека на состояние его здоровья. В свою очередь, состав микробиоты кишечника зависит от возраста и генотипа макроорганизма, условий окружающей среды и особенностей рациона

питания. Согласно современным научным представлениям, в здоровом питании ведущая роль отводится употреблению с пищей неперевариваемых ингредиентов (пребиотиков), которые избирательно стимулируют рост симбиотных микроорганизмов в толстом кишечнике [4, 10]. Однако до настоящего времени в науке о питании нет единства мнений по

поводу терминологии, классификации пребиотиков и оценки их эффективности в норме и при патологических состояниях макроорганизма.

ТЕРМИНОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ ПОНЯТИЯ «ПРЕБИОТИК»

Открытие в середине XX века эффекта стимуляции компонентами грудного молока колонизации кишечника новорожденных детей бифидобактериями, названного бифидус-фактором, создало предпосылку для возникновения понятия «пребиотик». В 1957 году австрийский педиатр F. Retuely выявил, что увеличение концентрации в кишечнике синтетического дисахарида лактулозы стимулирует образование кислот, усиливающих перистальтику и изменяющих консистенцию кала [27]. Позднее японскими исследователями отмечен бифидогенный эффект у галакто- и фруктоолигосахаридов; а также установлено, что бифидус-фактор грудного молока является сложным комплексом различных олигосахаридов и гликанов [24]. С течением времени к бифидус-факторам стали относить вещества, способствующие росту бактерий *Bifidobacterium* (как *in vivo*, так и *in vitro*), а также других представителей симбиотной микрофлоры [17, 25]. В 1995 году G. Gibson и M. Roberfroid для обозначения неперевариваемого пищевого ингредиента, который оказывает благотворное влияние на здоровье хозяина, выборочно стимулируя рост и/или активность одного или нескольких видов бактерий в толстой кишке, ввели в практику термин «пребиотик» [22]. В последующие годы данное определение в мировой научной среде неоднократно менялось, следствием этого явилось отсутствие стандартизации понятия «пребиотик» в практической плоскости. В 2008 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) описала пребиотики как пищевые компоненты, которые приносят пользу здоровью хозяина, связанную с изменением микробиоты кишечника [21]. В Российской Федерации в соответствии с ГОСТ Р 52349–2005 пребиотиками называли «функциональные пищевые ингредиенты в виде вещества или комплекса веществ, обеспечивающих при систематическом употреблении в пищу в составе пищевых продуктов благоприятное воздействие на организм человека в результате избирательной стимуляции роста и/или повышения биологической активности нормальной микрофлоры кишечника». Позднее, с введением ГОСТ Р 56201-2014 пребиотическими веществами стали называть «неперевариваемые

пищевые вещества, избирательно стимулирующие рост и/или биологическую активность одного или ограниченного числа представителей защитной микрофлоры кишечника человека, способствующие поддержанию ее нормального состава и биологической активности» [2, 16].

В настоящее время согласно консенсусу экспертов ISAPP (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics) от 2017 года пребиотиками принято называть субстрат, который селективно используется микроорганизмами хозяина, что обеспечивает пользу для его здоровья. Это определение позволяет под пребиотиком подразумевать любое вещество, благоприятные эффекты которого совсем не обязательно должны быть связаны с желудочно-кишечным трактом. Эксперты ISAPP отмечают положительное влияние пребиотиков на желудочно-кишечный тракт (ингибирование патогенной микрофлоры, стимуляция иммунной системы); кардиометаболизм (снижение в крови уровня липопротеидов, уменьшение инсулинорезистентности); психическое здоровье (влияние метаболитов на когнитивные функции); костную систему (повышение биодоступности минеральных веществ). Основным путем поступления современных пребиотиков в организм человека является прием *per os*; но также они могут наноситься непосредственно на части тела, колонизированные микроорганизмами: кожные покровы, слизистая оболочка гениталий. В консенсусе обозначено, что наряду с производными углеводов (галакто-, фрукто-, ксилоолигосахариды, инулин и др.) пребиотические свойства имеют полифенолы и конъюгированные жирные кислоты, полученные из полиненасыщенных жирных кислот [16, 23, 25].

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕБИОТИКОВ

В настоящий момент нет единства мнений по классификации пребиотиков. Большинство авторов относят к пребиотикам только вещества углеводной природы, преимущественно неперевариваемые олигосахариды. В ряде исследований, проведенных в основном *in vitro*, пребиотические эффекты выявлены у веществ белковой природы (аминокислоты, пептиды), витаминов и полиолов [5, 21]. Согласно ГОСТ Р 56201-2014, к пребиотикам отнесены ди- и трисахариды; олиго- и полисахариды; многоатомные спирты, аминокислоты и пептиды; ферменты, органические

низкомолекулярные и ненасыщенные жирные кислоты; антиоксиданты, полезные для человека растительные и микробные экстракты.

В основу большинства классификаций положено химическое строение молекулы, которое способно обеспечить веществу триаду «resistant — fermentation — selective stimulation», т.е. резистентность к перевариванию в пищеварительном тракте, способность к ферментации кишечной микрофлорой и выборочная стимуляция полезных бактерий [25]. Одна из первых классификаций [26], построенная с учетом длины цепочки мономеров и химической структуры бифидогенных олигосахаридов (короткоцепочечных углеводов с количеством мономеров от 2 до 10), включала 12 классов:

- галактоолигосахариды (ГОС);
- лактулоза;
- лактосахароза;
- фруктоолигосахариды (ФОС);
- палатинозоолигосахариды;
- гликозилсахароза;
- мальтоолигосахариды;
- изомальтоолигосахариды;
- циклодекстрины;
- соевые олигосахариды;
- гентииоолигосахариды;
- ксилоолигосахариды.

Позже эта классификация дополнилась ферментируемыми полисахаридами (растворимыми пищевыми волокнами): пектином, резистентным крахмалом, агаром и их производными; причем у разных авторов перечень пребиотиков значительно варьирует. Пребиотический эффект описан у фруктанов, галактанов и лактулозы, которые широко применяются в пищевой промышленности и фармацевтике. Ряд авторов также включают в число пребиотиков маннаноолигосахариды, глюкоолигосахариды, пектоолигосахариды, мелибиозоолигосахариды, N-ацетилхитоолигосахариды; олигосахариды женского молока; камеди, производные резистентного крахмала, олигодекстраны, ксантановые, альгинатные и агаровые олигосахариды; сорбит, мальтит, лактит; тагатозу, стахиозу, раффинозу, рамнозу, арабинозу; пептиды (в частности из лактоферрина), лактобионовую кислоту, полифенолы [2, 18].

Предложена классификация пребиотиков по химической структуре [16]:

I. Углеводной природы:

- моносахариды (тагатоза, рамноза, арабиноза);
- олигосахариды (ОС) (лактулоза, галакто-ОС, лактосахароза, фрукто-ОС, пекто-ОС, изо-

мальто-ОС, маннан-ОС, ксило-ОС, гентиио-ОС, глюко-ОС, соевый ОС и др.);

- полисахариды (инулины, пектины, резистентный крахмал, хитозаны);
- сахарные спирты (лактитол, сорбитол, мальтитол).

II. Белковой природы — пептиды (соевые, молочные и др.).

III. Другие (лактобионовая кислота, полифенолы).

По методам получения предложено следующее разделение пребиотиков [2]:

- имеющие природное происхождение (например, инулин, пектин, соевые олигосахариды, выделяемые из растительного сырья);
- синтетические из сырья животного происхождения (производные лактозы, лактулоза, галактоолигосахариды, лактит, лактосахароза, лактобионовая кислота);
- синтетические из растительного сырья (изомальтоолигосахариды, олигофруктоза и др.).

Пребиотики предложено делить на группы в зависимости от состава фармакологического препарата [3, 16]:

I. Чистые пребиотики:

- олиго- и полисахариды натурального происхождения (пищевые волокна злаковых, овощей, фруктов (например, инулин) и трав (псиллиум));
- дисахариды искусственного происхождения (например, сиропы лактулозы);
- парааминобензойная кислота;
- лизоцим;
- кальция пантотенат.

II. Пребиотики, комбинированные с энтеросорбентами (например, Лактофилтум-Эко, Лактофилтум).

III. Синбиотики — препараты и биологически активные добавки к пище, созданные на основе рациональной комбинации полезных бактерий и пребиотиков, повышающих их эффективность. В состав синбиотических комплексов входят один или несколько видов пробиотических микроорганизмов и вещества, обладающие пребиотической активностью (лактулоза, инулин, хитозан, парааминометилбензойная кислота, лизоцим, спиролина, пектин, изоляты соевого белка и др.).

Предложено также подразделять пребиотики на два типа — растворимые и нерастворимые [16].

1. Растворимые пищевые волокна, которые называются мягкими, впитывают в себя воду и распадаются на гелеобразное вещество в толстой кишке. Содержатся в водорослях, бобовых, фруктах, овощах. К ним относятся:

декстраны, пектины, гумми, камедь, инулин, фруктозоолигосахариды.

2. Нерастворимые пищевые волокна, которые называются грубыми, увеличиваются в размерах в присутствии воды; пройдя кишечный тракт, сохраняют неизменную форму. К ним относятся лигнин, целлюлоза.

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КРИТЕРИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВЫБОРА ПРЕБИОТИКОВ

Предложен ряд условий для определения соответствия вещества характеристикам пребиотика [6, 19]:

- вещество не должно расщепляться и всасываться в верхних отделах желудочно-кишечного тракта;
- должно расщепляться ферментами микроорганизмов в толстой кишке и являться питательным веществом для полезных бактерий;
- избирательно стимулировать кратное количественное увеличение симбиотной микрофлоры (бифидо- и/или лактобактерий, кишечной палочки) на фоне одновременного сокращения числа условно-патогенных микробов (стафилококков, немолочно-кислых стрептококков, сальмонелл, листерий, шигелл и др.);
- продукты ферментации вещества должны оказывать благотворное влияние и/или системное действие на организм хозяина (муколитическое и репаративное действие, поддержание оптимальных значений pH; улучшение моторики кишечника и снижение газообразования; стимуляция синтеза витаминов группы В и К; повышение неспецифической резистентности);
- быть технологически устойчивым при производстве пищевых продуктов.

Одной из характеристик веществ с пребиотической активностью является структурная особенность их строения из молекул, объединенных бета-гликозидными связями. Количество этих соединений определяет «пребиотический индекс»: чем больше бета-гликозидных связей, тем выше эффективность конкретного вещества. Понятие «пребиотический индекс» предложил М. Roberfroid для количественной оценки функциональной активности пребиотика *in vivo* [28]. Индекс отражает увеличение бифидобактерий, выраженное абсолютным количеством новых колониеобразующих единиц на 1 грамм фекалий, отнесенное к дневной дозе пребиотика

в граммах. Несмотря на то что «пребиотический индекс» позволяет оценить только стимулирование пролиферации бифидобактерий, опосредованно он ассоциируется с большинством положительных эффектов общего характера в организме. Эталон среди пребиотиков принято считать получаемую из переработанного молока лактулозу, которая имеет одну бета-гликозидную связь на две молекулы, что определяет у нее высокий «пребиотический индекс» [18, 25].

Симбиотные бактерии используют пребиотические вещества в качестве источника энергии, утилизируя их с образованием молочной кислоты и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), преимущественно уксусной, пропионовой и масляной. Молочная кислота и КЦЖК вызывают снижение кислотности в просвете кишечника, что в сочетании с бактериоцинами (антимикробными веществами, вырабатываемыми полезными бактериями) оказывают сдерживающее влияние на развитие патогенной и потенциально-патогенной микрофлоры. Помимо этого, КЦЖК служат основным источником энергии для колонцитов, стимулируют регенерацию кишечного эпителия и синтез муцина, способствуя улучшению барьерной функции кишечника. Молочная кислота регулирует перистальтику кишечника; участвует в процессах всасывания воды; образует хорошо растворимые и легко усвояемые лактаты с натрием, кальцием и магнием; следовательно, поддерживает водно-электролитное равновесие и минеральный обмен в организме [3, 17].

В ряде исследований отмечено иммуномодулирующее, противовоспалительное и антиканцерогенное действие пробиотиков. Лактулоза, наряду со стимуляцией роста и жизнедеятельности полезных бактерий, увеличивает всасывание кальция в кишечнике; обладает гипохолестеринемическим, иммуностимулирующим и противоопухолевым действием. Инулин оказывает гиполипидемическое, гипохолестеринемическое и гипогликемическое действие; обладает способностью выводить из организма ионы тяжелых металлов, токсины, радионуклиды. Пектиновые вещества обладают комплексообразующей способностью с ионами тяжелых и радиоактивных металлов, что позволяет им проявлять детоксикационные и радиопротекторные свойства [8, 14, 18].

Исследования показали, что способностью стимулировать рост и активность симбиотной микрофлоры обладают многие химиче-

ские соединения. Несмотря на то что некоторые могут отвечать требованиям, предъявляемым к пребиотикам, не в полной мере (в частности перевариваемости, абсорбируемости, селективности), они рассматриваются как перспективные для использования. К пребиотикам относятся олиго- и полисахариды, аминокислоты и пептиды; ферменты, органические низкомолекулярные и ненасыщенные высшие жирные кислоты, антиоксиданты. В качестве пребиотиков могут рассматриваться отдельные витамины и их производные, а также вещества белковой природы [5, 26].

Наиболее изученными и общепризнанными пребиотиками являются вещества углеводной природы. В группу фруктанов (невосстанавливающихся углеводов) включают инулин, олигофруктозу и фруктоолигосахариды (ФОС). Галактаны (углеводы, состоящие из 2–10 остатков галактозы и конечного остатка глюкозы) включают галактоолигосахариды (ГОС) и трансгалактоолигосахариды. Лактулоза — продукт изомеризации лактозы, в результате которой происходит внутримолекулярная перегруппировка глюкозного остатка во фруктозный. Для медицинских целей (коррекции нарушений дефекации) используется 66,7% сироп лактулозы; в качестве пребиотического средства лактулоза назначается в низких концентрациях и не вызывает учащения стула [7, 15, 18].

В настоящее время существуют четыре способа получения пребиотиков — функциональных олигосахаридов [20]:

- прямая экстракция из растительного сырья с последующей очисткой (инулин, соевые олигосахариды, пектоолигосахариды);
- гидролиз природных полисахаридов (ксило- и изомальтоолигосахариды);
- ферментативный синтез из простых сахаров (фруктоолигосахариды, лактосахароза, галактоолигосахариды);
- химическая конверсия природных сахаров (лактюлоза, лактитол).

Технологические свойства олигосахаридов (сладость, низкая калорийность; способность увеличивать вязкость и улучшать консистенцию продуктов; возможность повышать выживаемость заквасочной микрофлоры при длительном хранении и замораживании) используются в производстве пищевых продуктов, включая специализированные и обогащенные [13]:

- молочные продукты (сухое и питьевое молоко, мороженое, сыры, кисломолочные напитки);

- фруктовые соки и напитки;
- спреды;
- молочные и безмолочные смеси для детского питания;
- каши быстрого приготовления;
- хлебобулочные и кондитерские изделия (конфеты, шоколад, жевательная резинка);
- суповые концентраты;
- соусы и приправы;
- мясные продукты.

В педиатрической практике наиболее актуальным является изучение влияния олигосахаридов грудного (женского) молока на рост и развитие детей. Олигосахариды (ОС) грудного молока представляют собой уникальные, структурно разнообразные неконъюгированные гликаны, которые делятся на фукозилированные и сиалированные. Содержание ОС в женском молоке в сотни раз больше, чем в молоке коровьем. На количественный и качественный состав ОС оказывает влияние возраст женщины, ее расовая принадлежность, группа крови, период лактации и срок гестации [6, 11, 19].

На сегодняшний день идентифицировано более 1000 различных видов олигосахаридов женского молока. Важной особенностью ОС грудного молока является их устойчивость к гидролизу ферментами желудочно-кишечного тракта, вследствие чего большая их часть поступает в неизменном виде в толстую кишку, где до 50–65% метаболизируются путем усвоения кишечными бактериями и гидролиза (с образованием фукозы и сиаловой кислоты) фукозидазами — ферментами грудного молока. Первоначально ОС грудного молока рассматривались как пребиотический бифидус-фактор, позволяющий оптимизировать состав микробиоты кишечника у новорожденного ребенка, находящегося на грудном вскармливании [1, 9]. Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют, что ОС в грудном молоке обладают антиаггезивными противомикробными свойствами. Они служат в качестве рецепторов-ловушек и предотвращают прикрепление патогенов к поверхности слизистой оболочки кишечника, вследствие чего снижается риск развития вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций у детей. Кроме того, ОС являются источником сиаловой кислоты, которой принадлежит ключевая роль в развитии головного мозга и когнитивных функций ребенка [11, 12, 29]. Полученные результаты изучения свойств ОС подтверждают важность вскармливания детей грудным молоком матери, а также необходимость включения ингреди-

ентов, имитирующих их свойства, в состав адаптированных молочных смесей.

В составе детских смесей используют главным образом галактоолигосахариды (ГОС), фруктоолигосахариды (ФОС) и/или полидекстрозу. ГОС, наиболее приближенные по структуре к олигосахаридам грудного молока, показали способность поддерживать функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и обеспечивать становление иммунной системы. Такие же свойства были обнаружены и у фруктанов инулинового типа. Положительный эффект пребиотиков в составе детских смесей заключается в благоприятном воздействии на метаболическую активность кишечной микрофлоры, консистенцию кала, а также влиянии на некоторые параметры иммунной системы [1, 9]. В настоящее время спектр продуктов детского питания, обогащенных пребиотиками, включает молочные смеси, каши и другие продукты прикорма, а также детские чаи, витаминные комплексы, печенье и фруктовые пюре. Количество пребиотиков, вносимое в различные продукты детского питания, колеблется в широких пределах. Содержание ГОС и ФОС в смесях строго регламентировано и составляет не более 8 г/л в сутки. При изолированном внесении количество инулина широко варьирует: в сухих молочных смесях оно составляет от 0,2 до 0,8 г; в напитках для детей старше 1 года — 0,2–1,1 г; в кашах сухих быстрорастворимых молочных и безмолочных — 0,2–0,3 г и 0,2–0,4 г на 100 мл готового продукта соответственно [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время с позиций доказательной медицины установлено положительное влияние на здоровье человека применения веществ, обладающих пребиотическим действием. Их применение должно стать частью комплексного подхода к профилактике, лечению отдельных заболеваний и организации рационального питания детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванденплас И., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Пребиотики в детских молочных смесях. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(1): 31–7.
2. Денисов М.Ю., Шрайнер Е.В., Якушин А.С. Пре- и пробиотическая поддержка микробиоты желудочно-кишечного тракта у детей с позиции доказательной медицины. Учебное пособие. Новосибирск; 2017: 69.
3. Зырянов С.К., Галеева Ж.А., Белоусов Ю.Б. Пробиотики и пребиотики при антибиотик-ассоциированной диарее: что доказано? Лекарственный вестник. 2016; 10/2(62):16–8.
4. Косенкова Т.В., Новикова В.П., Гурова М.М. и др. Проблемы пищевой аллергии: механизмы развития, особенности течения, клинические варианты, подходы к лечению, диетотерапия. М.; 2022: 480. DOI: 10.33029/9704-6362-8-ALL-2022-1-480.
5. Лесничая М.В., Сухов Б.Г., Сапожников А.Н. и др. Новые нанобиокмпозиты аммония-магния фосфата и каррагинана как эффективные пребиотики. Доклады Академии наук. 2014; 457(5): 546. DOI: 10.7868/S0869565214230145.
6. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Суржик А.В. Новые взгляды на понятие «пребиотики» и их влияние на организм ребенка. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16(6): 516–21. DOI: 10.15690/vsp.v16i6.1825.
7. Мунблит Д.Б., Корсунский И.А. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний. РМЖ. 2016; 24(6): 354–67.
8. Новикова В.П., Алешина Е.И., Сокольникова В.В., Токарева Е.В. Про- и пребиотики в лечении ожирения у детей. Знание — пропедевтика — основа клинического мышления педиатра: сб. трудов, посвященный 80-летию проф. А.Я. Пучковой. СПб.; 2015: 244–9.
9. Сафронова А.И., Конь И.Я., Георгиева О.В. Обогащение продуктов детского питания пребиотиками: достижения и проблемы. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(1): 87–92.
10. Симаходский А.С., Леонова И.А., Пеньков Д.Г. и др. Питание здорового и больного ребенка. СПб.; 2020. Часть I: 180.
11. Скидан И.Н., Гуляев А.Е., Бельмер С.В. Пребиотические компоненты грудного молока и возможность повторения их эффектов в формулах детского питания. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64(3): 37–50. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-37-50.
12. Тяжева А.А., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С. Пребиотики в питании детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(5): 113–7. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-113-11.
13. Учасов Д.С., Анашкина А.А. Пребиотики как физиологически активные компоненты хлебобулочных изделий для здорового питания. Заметки ученого. 2021; 7(2): 124–9.
14. Учасов Д.С. Пробиотики, пребиотики, синбиотики: теоретические и прикладные аспекты применения в рационах спортсменов. Технология и товароведение инновационных пищевых продуктов. 2015; 6 (35): 48–54.
15. Хорошилова И.А., Гранитов В.М. Про- и пребиотики в лечение инфекционных поражений кишеч-

- ника. Медицинское обозрение. Наука и практика. 2016; 1 (5): 20–4.
16. Храмов А.Г., Рябцева С.А., Будкевич Р.О. и др. Пребиотики как функциональные пищевые ингредиенты: терминология, критерии выбора и сравнительной оценки, классификация. Вопросы питания. 2018; 87(1): 5–17. DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10001.
 17. Blatchford R., Ansell J., Me Godoy M.R.C. Prebiotic mechanisms, functions and applications — a review. *Int. J. Probiotics Prebiotics*. 2013; 8(4): 109–32.
 18. Bouhnik Y., Attar A., Joly F. A. et al. Lactulose ingestion increases faecal bifidobacterial counts: a randomised double-blind study in healthy humans. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58(3): 462–6.
 19. Coppa G.V., Bruni S., Morelli L. et al. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004; 38(6): S80–3.
 20. Florowska A.L., Krygier K., Florowski T. et al. Prebiotics as functional food ingredients preventing diet-related diseases. *Food Funct.* 2016; 7(5): 2147–55.
 21. Gallego C.G., Salminen S. Novel probiotics and prebiotics: how can they help in human gut microbiota dysbiosis? *Appl. Food Biotechnol.* 2016; 3(2): 72–81.
 22. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995; 125: 1401–12.
 23. Gibson G., Hutkins R., Sanders M. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.
 24. Hidaka H., Tashiro Y., Eida T. Proliferation of bifidobacteria by oligosaccharides and their useful effect on human health. *Bifidobact. Microflora.* 1991; 10: 65–79.
 25. Hutkins R.W., Krumbeck J.A., Bindels L.B. et al. Prebiotics: why definitions matter. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2016; 37: 1–7.
 26. Modler H.W., Birlouez I., Holland S. et al. Oligosaccharides and probiotic bacteria. *Bull. IDF.* 1996; 313: 58.
 27. Petuely F. Bifidusflora bei Flaschenkindern durch bifidogene Substanzen (Bifidusfactor) Z. *Kinderheilkd.* 1957; 79: 174–7.
 28. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients.* 2013; 5(4): 1417–35.
 29. Venema K., do Carmo A.P. Probiotics and Prebiotics: Current Research and Future Trends. The Netherlands and Instituto Federal do Espirito Santo, Soteco, Brazil. Caister Academic Press. 2015; 508.
 2. Denisov M.Yu., Shrajner E.V., Yakushin A.S. Pre- i probioticheskaya podderzhka mikrobioty zheludochno-kishechnogo trakta u detej s pozicii dokazatel'noj mediciny [Pre- and probiotic support of the microbiota of the gastrointestinal tract in children from the standpoint of evidence-based medicine]. *Uchebnoe posobie*. Novosibirsk; 2017. (in Russian).
 3. Zyryanov S.K., Galeeva Zh.A., Belousov Yu.B. Probiotiki i prebiotiki pri antibiotik-associirovannoj diarei: chto dokazano? [Probiotics and prebiotics for antibiotic-associated diarrhea: what has been revealed?]. *Lekarstvennyj vestnik.* 2016; 10/2 (62): 16–8. (in Russian).
 4. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Gurova M.M. i dr. Problemy pishchevoj allergii: mekhanizmy razvitiya, osobennosti techeniya, klinicheskie varianty, podhody k lecheniyu, dietoterapiya. [Problems of food allergy: mechanisms of development, features of the course, clinical variants, approaches to treatment, diet therapy]. Moskva; 2022: 480. DOI: 10.33029/9704-6362-8-ALL-2022-1-480. (in Russian).
 5. Lesnichaya M.V., Suhov B.G., Sapozhnikov A.N. i dr. Novye nanobiokompozity ammoniya-magniya fosfata i karraginana kak effektivnye prebiotiki [New nanobiocomposites of ammonium magnesium phosphate and carrageenan as efficient prebiotics]. *Doklady Akademii nauk.* 2014; 457(5): 546. DOI: 10.7868/S0869565214230145. (in Russian).
 6. Lukyanova O.L., Borovik T.E., Surzhik A.V. Novye vzglyady na ponyatie «prebiotiki» i ih vliyanie na organizm rebyonka [Reconsidered Concept of «Prebiotics» and Their Impact on the Child's Organism]. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2017; 16(6): 516–21. DOI: 10.15690/vsp.v16i6.1825. (in Russian).
 7. Munblit D.B., Korsunskij I.A. Pro- i prebiotiki v profilaktike i lechenii allergicheskikh zabolevanij [Pro- and prebiotics in the prevention and treatment of allergic diseases]. *RMZH.* 2016; 24(6): 354–67. (in Russian).
 8. Novikova V.P., Aleshina E.I., Sokol'nikova V.V., Tokareva E.V. Pro- i prebiotiki v lechenii ozhireniya u detej [Pro- and prebiotics in the treatment of obesity in children]. *Znanie propedevtiki — osnova klinicheskogo myshleniya peditra: sb. trudov, posvyashchennyj 80-letiyu prof. A.Ya. Puchkovoj.* Sankt-Peterburg, 2015: 244–9. (in Russian).
 9. Safronova A.I., Kon' I.Ya., Georgieva O.V. Obogashchenie produktov detskogo pitaniya prebiotikami: dostizheniya i problemy [Enrichment of products for children food with prebiotics: achievements and challenges]. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2013; 12(1): 87–92. (in Russian).
 10. Simahodskij A.S., Leonova I.A., Pen'kov D.G. i dr. Pitanie zdorovogo i bol'nogo rebenka. [Nutrition for a healthy and sick child]. Sankt-Peterburg; 2020. Chast' I: 180. (in Russian).

REFERENCES

1. Vandenplas I., Zaharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Prebiotiki v detskih molochnyh smesyah [Prebiotics in Infant Formulas]. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2015; 14(1): 31–7. (in Russian).

11. Skidan I.N., Gulyaev A.E., Belmer S.V. Prebioticheskie komponenty grudnogo moloka i vozmozhnost' povtoreniya ih effektivov v formulah detskogo pitaniya [Prebiotic components of breast milk and the possibility of repeating their effects in infant formulas]. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019; 64(3): 37–50. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-37-50. (in Russian).
12. Tyazheva A.A., Pechkurov D.V., Koltsova N.S. Prebiotiki v pitanii detej rannego vozrasta [Prebiotics in nutrition of children of early age]. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 63(5): 113–7. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-113-117. (in Russian).
13. Uchasov D.S., Anashkina A.A. Prebiotiki kak fiziologicheski aktivnye komponenty hlebobulochnyh izdelij dlya zdorovogo pitaniya [Prebiotics as physiologically active components of bakery products for a healthy diet]. *Zametki uchenogo*. 2021; 7(2): 124–9. (in Russian).
14. Uchasov D.S. Probiotiki, prebiotiki, sinbiotiki: teoreticheskie i prikladnye aspekty primeneniya v racionalnykh sportmenov [Probiotics, prebiotics, synbiotics: the theoretical and applied aspects in diets athletes]. *Tekhnologiya i tovarovedenie innovatsionnykh pishchevykh produktov*. 2015; 6(35): 48–54. (in Russian).
15. Horoshilova I.A., Granitov V.M. Pro- i prebiotiki v lechenie infektsionnykh porazhenij kishechnika [Pro- and prebiotics in the treatment of intestinal infections]. *Meditsinskoe obozrenie. Nauka i praktika*. 2016; 1(5): 20–4. (in Russian).
16. Hramcov A.G., Ryabceva S.A., Budkevich R.O. i dr. Prebiotiki kak funktsional'nye pishchevye ingrediety: terminologiya, kriterii vybora i sravnitel'noj ocenki, klassifikatsiya [Prebiotics as functional, food ingredients: terminology, choice and comparative evaluation criteria, classification]. *Voprosy pitaniya*. 2018; 87(1): 5–17. DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10001. (in Russian).
17. Blatchford R., Ansell J., Me Godoy M.R.C. Prebiotic mechanisms, functions and applications — a review. *Int. J. Probiotics Prebiotics*. 2013; 8(4): 109–32.
18. Bouhnik Y., Attar A., Joly F. A. et al. Lactulose ingestion increases faecal bifidobacterial counts: a randomised double-blind study in healthy humans. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58(3): 462–6.
19. Coppa G.V., Bruni S., Morelli L. et al. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004; 38(6): S80–3.
20. Florowska A.L., Krygier K., Florowski T. et al. Prebiotics as functional food ingredients preventing diet-related diseases. *Food Funct.* 2016; 7(5): 2147–55.
21. Gallego C.G., Salminen S. Novel probiotics and prebiotics: how can they help in human gut microbiota dysbiosis? *Appl. Food Biotechnol.* 2016; 3(2): 72–81.
22. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995; 125: 1401–12.
23. Gibson G., Hutkins R., Sanders M. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.
24. Hidaka H., Tashiro Y., Eida T. Proliferation of bifidobacteria by oligosaccharides and their useful effect on human health. *Bifidobact. Microflora*. 1991; 10: 65–79.
25. Hutkins R.W., Krumbeck J.A., Bindels L.B. et al. Prebiotics: why definitions matter. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2016; 37: 1–7.
26. Modler H.W., Birlouez I., Holland S. et al. Oligosaccharides and probiotic bacteria. *Bull. IDF*. 1996; 313: 58.
27. Petuely F. Bifidusflora bei Flaschenkindern durch bifidogene Substanzen (Bifidusfactor) *Z. Kinderheilkd.* 1957; 79: 174–7.
28. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013; 5(4): 1417–35.
29. Venema K., do Carmo A.P. Probiotics and Prebiotics: Current Research and Future Trends. The Netherlands and Instituto Federal do Espirito Santo, Soteco, Brazil. Caister Academic Press. 2015; 508.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.10.19

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «University therapeutic journal» (Университетский терапевтический вестник) (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в

другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес tervestnik@mail.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможно-

сти опубликования в открытой печати (бланк можно запросить tervestnik@mail.ru).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лица-

ми, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «University therapeutic journal» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
3. Резюме (Summary) (**1500–2000 знаков, или 200–250 слов**) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал.

Резюме доступно на сайте журнала «University therapeutic journal» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Biscussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.
5. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги

Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resona. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&dn=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative

study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013).

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.

5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга

Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги

Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала

Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritn nakhozhdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutritrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте ко-

лонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
E-mail: tervestnik@mail.ru.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

НЕЙРОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (С КУРСОМ ВИЧ)

Инфекционные заболевания нервной системы у детей часто встречаются и отличаются остротой развития, тяжестью течения, высокой летальностью и частотой резидуальных последствий, нередко приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации переболевших. К наиболее актуальным проблемам нейроинфекций (НИ) относятся бактериальные гнойные менингиты (БГМ), серозные менингиты, клещевые инфекции (КИ), демиелинизирующие заболевания нервной системы и ряд других заболеваний. Своеобразие рассматриваемой проблематики заключается в сочетании ряда факторов: развитие ребенка и его нервной системы и, гематоэнцефалического барьера, в частности возрастной чувствительности к возбудителю и возрастными особенностями иммунитета, особой чувствительностью ребенка разных возрастов противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим препаратам.

Оригинальность данной программы заключается в том, что рассматриваются неврологические аспекты ВИЧ-инфекции и приводятся данные собственных многолетних наблюдений, проведенных на базе Федерального центра по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям МЗ РФ.

Актуальность БГМ обусловлена не только повсеместным распространением в мире, тяжестью течения, частотой возникновения осложнений и высоким уровнем летальности, но и подавляющим количеством больных среди детей раннего возраста (более 50%). В настоящее время у детей первых 3 лет жизни преобладают менингиты менингококковой (48%), гемофильной (35,7%) и реже пневмококковой (9,2%) этиологии. Анализ летальности от БГМ показал, что в 86% — это дети 1-го года жизни, летальный исход у которых, как правило, наступил в 1 сутки госпитализации.

Другой важнейшей проблемой нейроинфекций сегодня являются клещевые инфекции (вирусный энцефалит, клещевой боррелиоз), для которых характерен полиморфизм клинических симптомов, а также латентные, бессимптомные формы болезни в начальные сроки заболевания и склонность к хронизации процесса по причине поздней диагностики и отсутствия специфической профилактики.

Нередко острые или хронические инфекционные заболевания становятся причиной развития симптоматической эпилепсии. Судорожный синдром, или острые симптоматические судороги, являются одним из наиболее грозных осложнений острой фазы различных нейроинфекций. Они могут быть следствием отека головного мозга, диффузных ишемически-гипоксических метаболических нарушений в мозговой ткани, поражения паренхимы мозговой ткани в результате прямого цитопатогенного действия инфекционных агентов или опосредованного через аутоиммунные или цереброваскулярные механизмы. В то же время симптоматические судороги могут указывать и на развитие тяжелых осложнений в ходе течения инфекций — формирование субдурального скопления, абсцесса или инфаркта мозга, внутримозговых геморрагий. Знание клинко-эпидемиологических особенностей развития и течения нейроинфекций у детей позволяет выделить основные группы «риска» для принятия своевременных адекватных терапевтических и профилактических мероприятий, обеспечить дифференцированный подход к реабилитации и диспансеризации больных. Необходимость включения дополнительной образовательной программы по нейроинфекциям у детей в программу последипломного усовершенствования врачей неврологов, инфекционистов и педиатров диктуется и другой причиной. Данный раздел медицинской науки находится на стыке нескольких специальностей: педиатрии, инфекционных болезней и неврологии, обучение которым происходит на нескольких кафедрах высших медицинских учреждений, в результате чего молодые врачи не получают единых знаний об инфекционных поражениях нервной системы. Постановка диагноза при нейроинфекциях основана на умении и логике последовательного мышления по синдромальному, топическому и нозологическому диагнозу. В этой связи в программу и включены вопросы семиотики поражений центральной и периферической нервной системы, клинко-неврологические синдромы, современные способы диагностики, терапии и реабилитации переболевших нейроинфекциями.

Авторы:

д.м.н., профессор Пальчик А. Б., д.м.н., доцент Фомина М. Ю., к.м.н. Скрипченко Е.Ю.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдается документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: grpmfpr@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG





Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.



Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр
Педиатрического университета,
Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmfprk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

