

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ. КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ

COVID-19

Генетические маркеры риска развития пневмонии и тромботических осложнений у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19; клиничко-лабораторные предвестники неблагоприятного течения острого нарушения мозгового кровообращения на фоне COVID-19

КАРДИОЛОГИЯ

Эффективный контроль АД у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек: приоритет за фиксированными комбинациями препаратов

ПЕДИАТРИЯ

Орфанные заболевания: эволюция подходов к лечению пациентов с гипофосфатазией; трудный пациент с дефицитом лизосомной кислой липазы в практике инфекциониста



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов А.М., д.м.н., профессор, зав. каф. психотерапии и наркологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Максимов М.Л., д.м.н., профессор, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО РМАНПО Минздрава России, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чурюкина Э.В., к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №2 ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Галимова Е.С., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

Строкова Т.В., д.м.н., профессор РАН, зав. отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Туровский А.Б., д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Шостаков Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

PMJ

№ 5, 2022

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Лоденкова

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электроставская, д. 20, стр. 3

Тираж 75 000 экз. Заказ № 316097

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Фото на обложке: NataliMis.ru.depositphotos.com

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,426

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

30.06.2022

Содержание

COVID-19

Генетические факторы, ассоциированные с риском артериальной гипертензии, у больных COVID-19

В.И. Корчагин, К.О. Миронов, И.И. Гапонова, А.А. Плоскирева, И.А. Демина, А.Г. Комарова, В.Г. Акимкин

2

Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, по данным COVID-центра ГКБ им. С.П. Боткина

О.С. Левин, А.Г. Комарова, А.А. Плоскирева, Н.М. Кривошеева, К.О. Литовченко

7

Аппендицит и COVID-19: новые задачи в эпоху пандемии

Л.В. Феклисова, Е.Б. Ольхова, С.В. Николаева, Е.В. Каннер, И.С. Аллахвердиев

12

НЕВРОЛОГИЯ

Рациональное фармакологическое купирование головной боли

Е.Г. Филатова

17

Комплексная терапия спондилоартроза в реабилитации пациентов с дорсопатиями в межприступный период с применением степ-терапии последовательными формами хондроитина сульфата

А.Н. Комаров

21

КАРДИОЛОГИЯ

Внеклеточная ДНК и сердечно-сосудистые заболевания

А.М. Алиева, Н.В. Теплова, В.А. Кисляков, Р.К. Валиев, А.М. Рахаев, М.Н. Сарыев, Э.Т. Гасанова, И.Г. Никитин

26

Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия: как разорвать порочный круг?

Е.Ю. Эбзеева, В.А. Де, Л.И. Ни, Е.В. Соколова, А.В. Араблинский, О.Д. Остроумова

30

ПЕДИАТРИЯ

Современные методы лечения гипофосфатазии

А.В. Витебская, А.Л. Кунгурцева

36

Дефицит лизосомной кислой липазы в практике врача-инфекциониста: клинические наблюдения

В.А. Грешнякова, Л.Г. Горячева, Н.Ю. Макаревская

40

Внутрибрюшная гипертензия у детей в периоперационном периоде при операциях на брюшной полости

Б.Д. Бабаев, Ю.Ю. Соколов, Г.В. Смирнов, И.В. Турищев, З.Т. Кумалагова, Ю.А. Гвоздев

46

Генетические факторы, ассоциированные с риском артериальной гипертензии, у больных COVID-19

К.Б.н. В.И. Корчагин¹, д.м.н. К.О. Миронов¹, И.И. Гапонова¹, профессор А.А. Плоскирева¹, И.А. Демина², к.м.н. А.Г. Комарова², академик РАН В.Г. Акимкин¹

¹ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить патогенетическую и прогностическую значимость полиморфизмов генов для прогноза течения и оценки риска развития осложнения COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы: обследовано 153 пациента, перенесших COVID-19. У части из них (n=95) инфекционное заболевание протекало на фоне АГ, у остальных больных (n=58) АГ не было. У наблюдаемых пациентов исключалось наличие заболеваний, способных повлиять на течение АГ, а также вторичной АГ. Всем пациентам проведено комплексное обследование, которое включало определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов анализируемых генов (rs1937506, rs662, rs5186, rs5918, rs1143623, rs1799983). В качестве группы популяционного контроля использовалась выборка из 360 популяционных образцов, исследованных до пандемии COVID-19 на базе этого же стационара.

Результаты исследования: аллели rs1937506-A, rs662-G, rs1143623-C и rs1799983-T чаще встречаются в группе пациентов с АГ. При этом частота встречаемости исследуемых аллелей в группе инфицированных SARS-CoV-2 сравнима с частотой в общей популяции, что указывает на то, что наследственная предрасположенность к АГ не является фактором, повышающим риск заболевания COVID-19, несмотря на патогенетические особенности SARS-CoV-2 и его взаимодействие с ACE2 рецептором. Обнаружено, что наличие аллеля rs1937506-A у носителей генотипов АГ и АА повышает риск поражения нижних дыхательных путей при COVID-19, а аллель rs5186-C, возможно, является протективным для обладателей генотипов АС и СС. Риск гиперпротромбинемии снижен у носителей генотипов АА и АГ локуса rs1937506, а у обладателей генотипа GG повышен риск тромбообразования.

Заключение: проведение исследований на наличие определенных в работе генетических полиморфизмов позволяет среди пациентов с АГ определить группы риска развития пневмонии при COVID-19, а также выявить лиц, нуждающихся в контроле показателей свертывающей системы крови после перенесенного COVID-19.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, генетические факторы, генетическая предрасположенность, SNP, SARS-CoV-2, COVID-19.

Для цитирования: Корчагин В.И., Миронов К.О., Гапонова И.И. и др. Генетические факторы, ассоциированные с риском артериальной гипертензии, у больных COVID-19. *PMЖ.* 2022;5:2–6.

ABSTRACT

Genetic factors associated with the risk of hypertension in patients with COVID-19

V.I. Korchagin¹, K.O. Mironov¹, I.I. Gaponova¹, A.A. Ploskireva¹, I.A. Demina², A.G. Komarova², V.G. Akimkin¹

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

²S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

Aim: to identify the pathogenetic and prognostic significance of gene polymorphisms for the course prognosis and risk assessment of COVID-19 complications in patients with hypertension.

Patients and Methods: 153 patients with COVID-19 were examined. The infectious disease occurred in 95 patients during hypertension, in the remaining 58 patients there was no hypertension. In the observed patients, diseases that could affect the hypertension course, as well as secondary hypertension, were excluded. All patients underwent a complete check-up, which included, in particular, the determination of single-nucleotide polymorphisms of the analyzed genes (rs1937506, rs662, rs5186, rs5918, rs1143623, rs1799983). A sampling of 360 population specimen studied before the SARS-CoV-2 pandemic at the same hospital was used as a population-based control group.

Results: rs1937506-A, rs662-G, rs1143623-C and rs1799983-T alleles were more common in the group of patients with hypertension. At the same time, the occurrence rate of the studied alleles in the group with SARS-CoV-2 was comparable to the general population, which indicated that inherited predisposition to hypertension was not a factor that increased the risk of COVID-19 disease, despite the pathogenetic patterns of SARS-CoV-2 and its interaction with the ACE2 receptor. It was found that the presence of the rs1937506-A allele in carriers of the АГ and АА genotypes increased the risk of lower respiratory tract disorders in COVID-19, and the rs5186-C allele was possibly protective for carriers of the АС and СС genotypes. The risk of hyperprothrombinemia was reduced in carriers of the АА and АГ genotypes (rs1937506 locus), while the risk of thrombosis was increased in carriers of the GG genotype.

Conclusion: conducting trials to identify certain genetic polymorphisms allows patients with hypertension to determine the risk groups for developing pneumonia in COVID-19, as well as those who need to monitor the parameters of the blood coagulation system after COVID-19.

Keywords: hypertension, genetic factors, genetic predisposition, SNP, SARS-CoV-2, COVID-19.

For citation: Korchagin V.I., Mironov K.O., Gaponova I.I. et al. Genetic factors associated with the risk of hypertension in patients with COVID-19. *RMJ.* 2022;5:2–6.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные факторы играют важную роль в патогенезе целого ряда онкологических, сердечно-сосудистых, эндокринных, аутоиммунных и некоторых инфекционных болезней [1–6]. Артериальная гипертензия (АГ) относится к таким заболеваниям, при которых наличие генетических факторов риска определяет наследственную предрасположенность к заболеванию. АГ является мультифакторным заболеванием, что подразумевает сочетанное действие генетических причин и негативных влияний окружающей среды, приводящее к реализации генетической предрасположенности в виде манифестной клинической формы болезни.

В патогенезе COVID-19 этап проникновения в клетку человека вируса SARS-CoV-2 связан с взаимодействием с белком-рецептором — цинковой пептидазой ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [7]. АПФ2 относится к каскаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [8], которая является ключевым звеном в регуляции уровня артериального давления (АД).

Все возрастные категории подвержены заболеванию COVID-19, имеющему высокие показатели летальности и риск осложнений, включая отдаленные последствия. Течение COVID-19 у больных АГ может характеризоваться развитием более тяжелых форм инфекции. До настоящего времени не определены факторы риска поражения нижних дыхательных путей, дыхательной недостаточности и тяжелого течения данной инфекции. Роль генетических полиморфизмов в патогенезе COVID-19, их влияние на течение и прогноз у больных АГ остаются неясными и неизученными. Появление новых штаммов, имеющих уровень заболеваемости, slipping-эффект мутантных штаммов от имеющегося иммунитета (как естественного, так и искусственного) указывают на необходимость изучения COVID-19 у пациентов с АГ как у группы риска. Изучение и анализ генетических полиморфизмов позволяют лучше понимать системные эффекты COVID-19, выделить группу риска пациентов, нуждающихся в особом тщательном контроле, и выбрать правильную тактику для персонализированного подхода к их лечению и обследованию.

Цель исследования: выявить патогенетическую и прогностическую значимость полиморфизмов генов для прогноза течения и оценки риска развития осложнения COVID-19 у пациентов с АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ было проведено наблюдение за 153 больными, у которых было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Наблюдались пациенты обоих полов в возрасте от 27 до 74 лет, перенесшие COVID-19 (с подтвержденным этиологическим диагнозом), из которых у 95 инфекция протекала на неблагоприятном преморбидном фоне в виде АГ I–II стадии, 1–3-й степени (основная группа), у 58 пациентов АГ не было (группа сравнения). В качестве контроля использовалась выборка из 360 популяционных образцов (популяционный контроль, ПК), собранных и охарактеризованных до пандемии SARS-CoV-2 на базе этого же стационара [9]. Исследования проводили после одобрения локального этического комитета при полном соответствии с требованиями Хель-

синкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) и биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.).

В исследовании участвовали пациенты в соответствии с разработанными критериями включения и невключения. В обеих группах допускалось наличие сопутствующих заболеваний: ожирение не выше 2-й степени, метаболический синдром, нарушение толерантности к углеводам, сахарный диабет 2 типа, а также заболевания, не способные изменить течение АГ.

Критериями невключения были: ожирение 3-й степени, тиреотоксикоз, вторичная АГ, бронхообструктивный синдром, клинически выраженный атеросклероз любой локализации, манифестные формы ишемической болезни сердца, перенесенные в прошлом инфаркт миокарда или инсульт, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), участие пациента в клинических исследованиях лекарственных препаратов.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование и определение маркеров генетической предрасположенности к АГ с помощью молекулярно-биологических методов.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были использованы молекулярно-биологические методики для определения 6 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с различными патологическими процессами, приводящими к сердечно-сосудистым заболеваниям: rs1937506, расположенный в некодирующей области (*13q21*), ассоциирован с АГ [10]; rs662 в гене параоксоназы 1 (*PON1*), который связан с образованием низкоактивного фермента и ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [11]; rs5186 в гене рецептора I типа ангиотензина II (*AGTR1*), ассоциированный с повышенным риском АГ [12]; rs5918 в гене интегрина $\beta 3$ (*ITGB3*), ассоциированный с нарушениями свертываемости крови и риском тромбозов [13]; rs1143623 в гене интерлейкина 1 β (*IL1B*), ассоциированный с особенностями воспалительных процессов, предположительно связанных с повышенным риском повреждения сосудистой стенки [14]; rs1799983 в гене синтазы окиси азота 3 (*NOS3*), ассоциированный с риском АГ [15].

Определение аллелей ОНП проводили с использованием ПЦР в режиме реального времени. Характеристика ОНП и большая часть методик для их определения были описаны ранее [3, 16].

Все использованные реактивы и наборы реагентов для выделения ДНК и проведения ПЦР были разработаны в ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора («АмплиСенс[®]», Россия), определение аллелей ОНП проводилось аналогично [13]. Методики для определения аллелей ОНП rs1937506 и rs1799983 входят в состав набора реагентов «АмплиСенс[®] Геноскрин Stroke SNP-FL» (регистрационное удостоверение № РЗН 2019/8874 от 05.09.2019).

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Анализ полученных данных проводили в среде R [17] с использованием встроенных функций и специализированных пакетов: для поиска ассоциации и расчета отношения шансов (ОШ) — SNPAssoc [18], для расчета ОШ при отсутствии одной из гомозигот — Epitools [19]. Статистически значимыми считали результаты тестов

при $p < 0,05$. Для коррекции ошибки при множественном сравнении использовали поправку Холма — Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-демографические характеристики пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 1.

В исследование включили 112 женщин, 41 мужчину. Группы не различались по половому составу ($p = 0,25$), но женщины, входившие в состав основной группы, были статистически значимо старше женщин, входивших в группу сравнения. Для мужчин различие возраста между группами не достигает статистической значимости ($p = 0,08$). За счет преобладания женщин в обеих группах наблюдается статистически значимое различие по возрасту между группами пациентов во всей выборке. При этом в обеих группах женщины статистически значимо старше мужчин.

Сравнение основной группы, группы сравнения и популяционного контроля не выявило статистически значимых различий между ними по частотам редких аллелей (табл. 2).

В основной группе и группе сравнения были определены частоты (%) редких аллелей (табл. 3). Аллели rs1937506-A, rs662-G, rs1143623-C и rs1799983-T встречаются в основной группе чаще, чем в группе сравнения, выявляется тенденция к ассоциации с повышенным риском развития АГ у носителей как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии (см. табл. 3). В то же время редкий аллель rs5918-C скорее имеет протективный характер. Однако найденные ассоциации не достигают статистической значимости из-за низкой частоты редкого аллеля в популяции и недостаточного размера выборки. В целом сравнение больных COVID-19 с ПК не выявило значимых различий между этими выборками, то есть частоты аллелей в группе инфицированных SARS-CoV-2 сравнимы с популяционными.

При анализе выборки женщин с подтвержденным диагнозом COVID-19 было обнаружено, что в основной группе частота носительства гетерозиготы rs1937506-AG значительно выше, чем в группе сравнения: 39% и 15% соответственно, за счет этого доля аллеля риска rs1937506-A оказалась выше в основной группе (при этом что доли гомозигот rs1937506-AA в этих группах не различались). Расчет ОШ показал, что у женщин — носителей гетерозиготы rs1937506-AG он достигает 3,62 ($p = 0,0045$) относительно носителей гомозигот (табл. 4). В связи с ограниченным числом мужчин в выборке провести анализ ассоциации у них не представилось возможным.

Дальнейшие исследования предполагают увеличение размера выборки, что в перспективе позволит оценить общий вклад инфекции SARS-CoV-2 и генетических факторов в риск развития АГ.

СВЯЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

Анализ выявленных генетических факторов и особенностей клинической картины проводился с учетом 4 параметров: уровня протромбина, развития и тяжести течения пневмонии, а также особенностей течения АГ.

В группе пациентов с COVID-19 определяли содержание протромбина в сыворотке крови в период реконвалесценции. За повышенный уровень принимали концентрацию,

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Характеристика	Группа	
	основная	сравнения
Пол, n (%)		
Женщины	66 (69)	46 (79)
Мужчины	29 (31)	12 (21)
Возраст, лет, среднее \pm σ		
Вся выборка	51,8 \pm 10,35 ^a	45,0 \pm 10,74
Женщины	54,58 \pm 8,67 ^{b,c}	46,78 \pm 11,08 ^d
Мужчины	45,39 \pm 11,26	38,17 \pm 5,29

Примечание. a — $p = 0,002$ по сравнению с пациентами из группы сравнения, b — $p = 0,0035$ по сравнению с пациентами из группы сравнения, c — $p = 0,0004$ по сравнению с мужчинами из основной группы, d — $p = 0,0155$ по сравнению с мужчинами из группы сравнения.

Таблица 2. Частота редких аллелей в анализируемых группах

ОНП	Редкий аллель	Частота, %		
		Основная группа (n=95)	Группа сравнения (n=58)	ПК (n=360)
rs1937506	A	25	19	25
rs662	G	28	19	25
rs5186	C	22	18	25
rs5918	C	15	21	19
rs1143623	C	33	26	-
rs1799983	T	31	25	28

превышающую 120%. Средний уровень протромбина составил у пациентов из основной группы и группы сравнения 100,7 \pm 41,8% и 116,4 \pm 20,0% соответственно. Между основной группой и группой сравнения не обнаружено статистически значимых различий ($p > 0,05$) по данному параметру (табл. 5).

Анализ частот аллелей / генотипов ОНП в группах с нормальной и повышенной концентрацией протромбина выявил, что носители генотипов AA и AG локуса rs1937506 имеют более низкий риск повышения концентрации в доминантной модели (ОШ 0,37, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,18–0,80, $p = 0,0087$). При этом наблюдается статистически значимое повышение концентрации протромбина у носителей генотипа GG по сравнению с гетерозиготными пациентами (см. рисунок).

В среднем концентрация протромбина у носителей генотипов AA и AG (95,9% \pm 41,8) оказалась на 16,5% (95% ДИ 4,2–28,7) ниже, чем у носителей GG (112,4% \pm 31,2).

По результатам КТ 140 пациентов у 53 (38%) были диагностированы легкие (КТ-1, 24 пациента) или тяжелые и среднетяжелые (КТ-2 и КТ-3, 29 пациентов) формы пневмонии. Анализ частот аллелей / генотипов ОНП не обнаружил статистически значимых различий между формами пневмонии. При этом сравнение пациентов с тяжелой/среднетяжелой формой пневмонии с пациентами без пневмонии показало, что аллель rs5186-C, возможно, является протективным (для носителей генотипов AC и CC ОШ 0,34

Таблица 3. Анализ ассоциации аллелей ОНП с риском АГ в группе пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19

ОНП/ генотип	Группа сравнения (n=58)		Основная группа (n=95)		ОШ (95% ДИ)	p	ОНП/ генотип	Группа сравнения (n=58)		Основная группа (n=95)		ОШ (95% ДИ)	p							
	n	%	n	%				n	%	n	%									
rs1937506																				
Кодоминантная																				
G/G	42	72,4	55	57,9	1,00	0,077	Сверхдоминантная													
A/G	10	17,2	32	33,7	2,44 (1,08–5,52)		A/A–C/C	37	63,8	63	66,3	1,00	0,751							
A/A	6	10,3	8	8,4	1,02 (0,33–3,16)		A/C	21	36,2	32	33,7	0,89 (0,45–1,77)								
Доминантная																				
G/G	42	72,4	55	57,9	1,00	0,0678	Аdditивная													
A/G–A/A	16	27,6	40	42,1	1,91 (0,94–3,86)		0,1,2	58	37,9	95	62,1	1,30 (0,71–2,38)	0,274							
Рецессивная																				
G/G–A/G	52	89,7	87	91,6	1,00	0,691	rs5918													
A/A	6	10,3	8	8,4	0,80 (0,26–2,43)		Кодоминантная													
Сверхдоминантная																				
G/G–A/A	48	82,8	63	66,3	1,00	0,024	T/T	34	58,6	67	70,5	1,00	0,133							
A/G	10	17,2	32	33,7	2,44 (1,09–5,44)		C/T	24	41,4	28	29,5	0,59 (0,30–1,17)								
Аdditивная																				
0,1,2	58	37,9	95	62,1	1,35 (0,81–2,27)	0,244	Аdditивная													
rs1143623																				
Кодоминантная																				
G/G	32	55,2	45	47,4	1,00	0,433	rs1143623													
G/C	22	37,9	38	40,0	1,23 (0,61–2,46)		Кодоминантная													
C/C	4	6,9	12	12,6	2,13 (0,63–7,22)		G/G	32	55,2	45	47,4	1,00	0,433							
Доминантная																				
G/G	32	55,2	45	47,4	1,00	0,349	G/C	22	37,9	38	40,0	1,23 (0,61–2,46)								
G/C–C/C	26	44,8	50	52,6	1,37 (0,71–2,63)		C/C	4	6,9	12	12,6	2,13 (0,63–7,22)								
Рецессивная																				
G/G–G/C	54	93,1	83	87,4	1,00	0,248	Доминантная													
C/C	4	6,9	12	12,6	1,95 (0,60–6,37)		G/G	32	55,2	45	47,4	1,00	0,349							
Сверхдоминантная																				
G/G–C/C	36	62,1	57	60,0	1,00	0,800	G/C–C/C	26	44,8	50	52,6	1,37 (0,71–2,63)								
G/C	22	37,9	38	40,0	1,09 (0,56–2,13)		Рецессивная													
Аdditивная																				
0,1,2	58	37,9	95	62,1	1,36 (0,82–2,25)	0,222	G/G–G/C	54	93,1	83	87,4	1,00	0,248							
rs1799983																				
Кодоминантная																				
G/G	32	55,2	46	48,4	1,00	0,44	Сверхдоминантная													
G/T	23	39,7	39	41,1	1,18 (0,59–2,34)		G/G–C/C	36	62,1	57	60,0	1,00	0,800							
T/T	3	5,2	10	10,5	2,32 (0,59–9,10)		G/C	22	37,9	38	40,0	1,09 (0,56–2,13)								
Доминантная																				
G/G	32	55,2	46	48,4	1,00	0,417	Аdditивная													
G/T–T/T	26	44,8	49	51,6	1,31 (0,68–2,53)		0,1,2	58	37,9	95	62,1	1,36 (0,82–2,25)	0,222							
Рецессивная																				
G/G–G/T	55	94,8	85	89,5	1,00	0,234	rs1799983													
T/T	3	5,2	10	10,5	2,16 (0,57–8,19)		Кодоминантная													
Сверхдоминантная																				
G/G–T/T	35	60,3	56	58,9	1,00	0,864	G/G	32	55,2	46	48,4	1,00	0,44							
G/T	23	39,7	39	41,1	1,06 (0,54–2,06)		G/T	23	39,7	39	41,1	1,18 (0,59–2,34)								
Аdditивная																				
0,1,2	58	37,9	95	62,1	1,35 (0,80–2,27)	0,256	Доминантная													

Примечание. * — при отсутствии одной из гомозигот расчет ОШ проводили с соответствующей поправкой на малые выборки.

Таблица 4. Значения ОШ для ОНП rs1937506 в выборке женщин с подтвержденным диагнозом COVID-19

ОНП	Группа сравнения (n=58)		Основная группа (n=95)		ОШ (95% ДИ)	p
	n	%	n	%		
rs1937506						
Кодоминантная						
G/G	34	73,9	34	51,5	1,00	0,017
A/G	7	15,2	26	39,4	3,71 (1,42-9,71)	
A/A	5	10,9	6	9,1	1,20 (0,33-4,31)	
Доминантная						
G/G	34	73,9	34	51,5	1,00	0,016
A/G-A/A	12	26,1	32	48,5	2,67 (1,18-6,03)	
Сверхдоминантная						
G/G-A/A	39	84,8	40	60,6	1,00	0,0045
A/G	7	15,2	26	39,4	3,62 (1,41-9,31)	

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от уровня протромбина, n (%)

Содержание протромбина	Основная группа (n=95)	Группа сравнения (n=58)	χ^2 , p-value
Норма	55 (57,9)	29 (50)	0,067 (0,80)
Повышен	34 (35,8)	21 (36,2)	

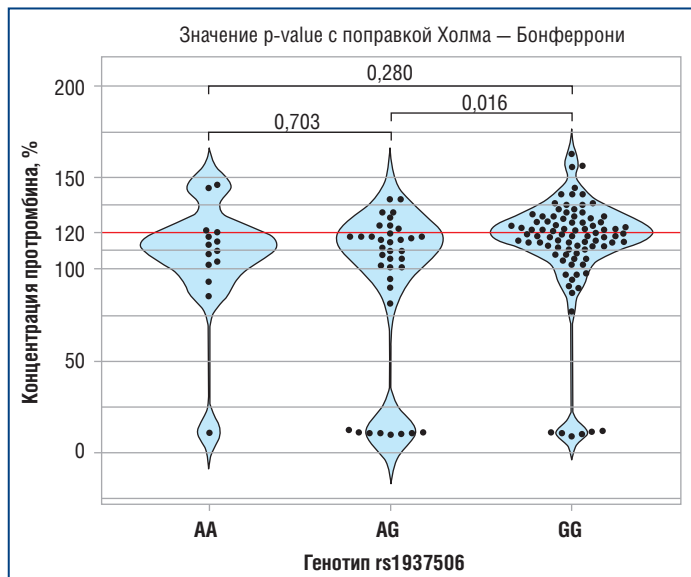


Рисунок. Концентрация протромбина в группах пациентов с разными генотипами ОНП rs1937506

(95% ДИ 0,12–0,91, $p=0,0226$)), в то же время редкий аллель rs1937506-A способен повышать риск развития пневмонии у носителей генотипов AG и AA (ОШ 2,51 (95% ДИ 1,06–5,65, $p=0,036$)). Однако для достоверной оценки влияния генетических полиморфизмов на риск развития таких многофакторных заболеваний необходимо учитывать

влияние всего спектра факторов, что требует проведения анализа на крупных независимых выборках.

Из 140 обследованных пациентов с COVID-19 у 14 (10%) наблюдалось снижение АД, а у 26 (18%) отмечалась дестабилизация в сторону повышения АД на фоне перенесенной инфекции. Анализ частот аллелей / генотипов ОНП в этих группах по сравнению с пациентами, у которых не выявлено изменение АД ($n=50$, 36%), не позволило установить статистически значимые генетические предикторы, что связано с недостаточным объемом выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что аллели rs1937506-A, rs662-G, rs1143623-C и rs1799983-T в группе больных АГ встречаются чаще, чем у пациентов без АГ. При этом отсутствие значимых различий в частотах исследуемых аллелей в группе инфицированных SARS-CoV-2 по сравнению с популяционными демонстрирует тот факт, что, несмотря на патогенетические особенности COVID-19, обусловленные взаимодействием с рецептором АПФ2, наличие наследственной предрасположенности к АГ не является фактором, повышающим риск COVID-19. В ходе исследования показано, что наличие редкого аллеля rs1937506-A может повышать риск развития пневмонии при COVID-19 у носителей генотипов AG и AA, а аллель rs5186-C, возможно, является протективным (для носителей генотипов AC и CC) в отношении развития пневмонии при данной инфекции. Проведенное исследование показало, что носители генотипов AA и AG локуса rs1937506 имеют более низкий риск повышения концентрации протромбина, в то время как статистически значимое повышение его концентрации отмечается у носителей генотипа GG по сравнению с гетерозиготными пациентами. Это является важным прогностическим критерием, позволяющим выделить целевую группу пациентов, требующих динамического контроля свертывания крови после перенесенной коронавирусной инфекции.

Литература

- Dong L.M., Potter J.D., White E. et al. Genetic Susceptibility to Cancer: The Role of Polymorphisms in Candidate Genes. JAMA. 2008;299(20):2423–2436. DOI: 10.1001/jama.299.20.2423.
- Кожанова Т.В., Неудахин Е.В., Жилина С.С. и др. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза. Архив внутренней медицины. 2018;8(6):407–417. [Kozhanova T.V., Neudakhin E.V., Zhilina S.S. et al. The genetic susceptibility to atherosclerosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018;8(6):407–417 (in Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-67042018-8-6-407-417.
- Корчагин В.И., Миронов К.О., Дрибноходова О.П. и др. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016;10(1):65–75. [Korchagin V.I., Mironov K.O., Dribnokhodova O.P. et al. A role of genetic factors in the development of individual predisposition to ischemic stroke. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2016;10(1):65–75 (in Russ.)].
- Goodarzi M.O. Genetics of Common Endocrine Disease: The Present and the Future. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(3):787–794. DOI: 10.1210/jc.2015-3640.
- Ramos P.S., Shedlock A.M., Langefeld C.D. Genetics of autoimmune diseases: insights from population genetics. J Hum Genet. 2015;60(11):657–664. DOI: 10.1038/jhg.2015.94.
- Chapman S.J., Hill A.V.S. Human genetic susceptibility to infectious disease. Nat Rev Genet. 2012;13(3):175–188. DOI: 10.1038/nrg3114.
- Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J. et al. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). J Biol Chem. 2005;280(34):30113–30119. DOI: 10.1074/jbc.M50511200.
- Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-relatedcarboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. Circ Res. 2000;87:E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, по данным COVID-центра ГКБ им. С.П. Боткина

Д.м.н. О.С. Левин^{1,2}, к.м.н. А.Г. Комарова¹, д.м.н. А.А. Плоскирева³,
Н.М. Кривошеева¹, К.О. Литовченко^{1,2}

¹ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

³ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: ишемический мозговой инсульт при отсутствии факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, а также без клинически видимых симптомов инфекционного заболевания может быть первым клиническим проявлением новой коронавирусной инфекции, что подчеркивает важность оценки всех поступающих пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) как потенциально инфицированных или болеющих COVID-19, что, в свою очередь, обуславливает особенности организации оказания им медицинской помощи.

Цель исследования: определить клинические особенности течения ОНМК на фоне новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы: за время функционирования COVID-центра на базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина с 29 апреля по 7 июля 2020 г. было пролечено 52 пациента (36 женщин и 16 мужчин), перенесших одновременно ОНМК и новую коронавирусную инфекцию.

Результаты исследования: среди пациентов с ОНМК и новой коронавирусной инфекцией ишемический инсульт был верифицирован у 43 (82,7%) человек. В структуре причин смерти пациентов геморрагические инсульты в сочетании с COVID-19 составили 19,2%, а ишемические — 80,8%. У умерших пациентов выявлено многократное повышение уровня креатинфосфокиназы в крови в сравнении с выписанными пациентами. Нарушение функции печени может быть использовано в качестве индикатора для оценки прогноза пациентов с COVID-19 и должно тщательно контролироваться во время госпитализации. Среди умерших пациентов легкая степень тяжести пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) (КТ-0 /КТ-1) была диагностирована у 16 (61,5%) пациентов. Гипертоническая болезнь (в качестве сопутствующего заболевания) была диагностирована у 92% выписанных больных и у 96,2% умерших пациентов, сахарный диабет у выписанных встречался в 19,2% случаев, а у умерших — в 96,2%. У пациентов молодого и среднего возраста из сопутствующих заболеваний встречалась только гипертоническая болезнь и отсутствовали сахарный диабет, нарушение ритма сердца и стенозирующий атеросклероз магистральных артерий.

Заключение: высокая летальность при сочетании двух заболеваний повышает актуальность изучения данной проблемы, в связи с чем следует продолжить изучение причинно-следственной связи процессов, происходящих при ОНМК на фоне новой коронавирусной инфекции. ОНМК может являться атипичным симптомом COVID-19 и приводить к летальному исходу при отсутствии массивного поражения легких. Это, скорее всего, обусловлено микротромбозом, дестабилизацией атеросклеротической бляшки вследствие COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, инсульт, предикторы летальности, предикторы неблагоприятного исхода.

Для цитирования: Левин О.С., Комарова А.Г., Плоскирева А.А. и др. Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, по данным COVID-центра ГКБ им. С.П. Боткина. РМЖ. 2022;5:7–11.

ABSTRACT

Patterns of acute cerebrovascular accident in patients who suffered COVID-19, according to the COVID Center of the S.P. Botkin City Clinical Hospital

O.S. Levin^{1,2}, A.G. Komarova¹, A.A. Ploskireva³, N.M. Krivosheeva¹, K.O. Litovchenko^{1,2}

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

Background: ischemic stroke in the absence of risk factors of cardiovascular events, as well as without clinically visible symptoms of an infectious disease, may be the first clinical manifestation of a new coronavirus infection (COVID-19), which underlines the importance of evaluating all incoming patients with acute cerebrovascular accident (CVA) as potentially infected or suffering from COVID-19, which in turn causes organizational characteristics of medical care.

Aim: to determine the clinical patterns of the CVA during COVID-19.

Patients and Methods: during the work of the COVID center on the basis of the S.P. Botkin City Clinical Hospital from April 29 to July 7, 2020, 52 patients were concurrently cured who suffered both CVA and COVID-19. Of these, there were 36 women and 16 men.

Results: among patients with CVA and COVID-19, ischemic stroke was verified in 43 (82.7%) patients. In the structure of dead patients, hemorrhagic strokes in combination with COVID-19 accounted for 19.2%, and ischemic strokes — 80.8%. There was a multiple increase in the

level of creatine phosphokinase (CPK) in the blood of dead patients versus the discharged patients. Liver failure can be used as an indicator to assess the prognosis of patients with COVID-19, and should be carefully monitored during hospitalization. Among the dead patients, mild severity of pneumonia according to CT (CT 0/1) was diagnosed in 16 (61.5%) patients. Hypertension (as a concomitant disease) was diagnosed in 92% of discharged patients and in 96.2% of dead patients. Diabetes mellitus was found in 19.2% of discharged patients, and in 96.2% of dead patients. Of the concomitant diseases in young and middle-aged patients, only hypertension was found, while diabetes mellitus, heart arrhythmia and carotid artery stenosis were absent.

Conclusion: the high mortality rate in the combination of two diseases increases the relevance of studying this problem, and therefore, it is necessary to continue studying the causal relationship of the processes occurring in CVA during COVID-19. CVA can be an atypical symptom of COVID-19 and lead to fatal outcome in the absence of massive lung damage. This is most likely due to microthrombosis, atherosclerotic plaque destabilization due to COVID-19.

Keywords: COVID-19, stroke, predictors of mortality, predictors of adverse outcome.

For citation: Levin O.S., Komarova A.G., Ploskireva A.A. et al. Patterns of acute cerebrovascular accident in patients who suffered COVID-19, according to the COVID Center of the S.P. Botkin City Clinical Hospital. *RMJ.* 2022;5:7–11.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, была зарегистрирована в Китае в конце декабря 2019 г., а в середине марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию COVID-19. Симптомы COVID-19 довольно разнообразны: это катаральные явления, схожие с обычной острой респираторной вирусной инфекцией (лихорадка, кашель, одышка, общая слабость), в легких обнаруживаются двусторонние инфильтраты по типу «матового стекла», могут также встречаться менее типичные симптомы (диарея, миалгии, спутанность сознания, потеря обоняния и вкуса) [1–3]. COVID-19 — высококонтагиозное инфекционное заболевание, оказывающее системное воздействие на гемостаз и кроветворную систему. Вирус SARS-CoV-2 может напрямую поражать ткань не только легких, но и других органов, однако механизм воздействия и циркуляции по организму остается неясным. Помимо непосредственного повреждения вирусными частицами, COVID-19 индуцирует воспаление и запускает каскад реакций, приводящих к повышению свертываемости крови [4–6]. Экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа была выявлена как в артериальном, так и в венозном эндотелии легких и почек [4–7]. В результате воздействия инфекции происходит повреждение эндотелия, которое сопровождается местным повышением уровня фактора фон Виллебранда и эндотелиитом с увеличением количества активированных нейтрофилов и макрофагов. Это приводит к усиленной продукции тромбина, подавлению фибринолиза и запускает каскад комплемента, что приводит к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) и микротромбов, а также к нарушению микроциркуляции [6, 8–15]. NETs способствует повреждению эндотелия и запускает внутренние и внешние механизмы коагуляции. В литературе имеются данные, что NETs выявлялись у пациентов с COVID-19 и имели положительную корреляцию с тяжестью течения заболевания [15]. Протромботическое состояние усугубляется развитием острой дыхательной недостаточности (гипоксия и активация фактора, индуцируемого гипоксией, 1 α), что приводит к увеличению вязкости крови [16]. Таким образом, возникает дисбаланс гипер- и гипокоагуляционных механизмов [17–22].

NETs является патогенетическим звеном артериального и венозного тромбоза. Так, при венозном тромбозе активированный эндотелий высвобождает фактор фон Виллебранда и P-селектин, привлекающие тромбоциты и нейтрофилы, которые высвобождают NETs

и становятся каркасом для тромба и дальнейшей адгезии тромбоцитов. Также NETs способствуют расщеплению ингибитора тканевого фактора и стимуляции Ха-фактора [23]. При артериальном тромбозе NETs связываются с кристаллами холестерина, приводя к спонтанному запуску некроза, что способствует задержке тромбоцитов, активации коагуляции и, как итог, тромбообразованию [24].

Ишемический мозговой инсульт может быть первым клиническим проявлением новой коронавирусной инфекции, даже при отсутствии факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, а также без клинически видимых симптомов инфекционного заболевания, в связи с чем важно рассматривать пациентов, поступающих с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), как потенциально болеющих или инфицированных COVID-19, для правильной и своевременной организации оказания им медицинской помощи [25].

Цель исследования: определить клинические особенности течения ОНМК на фоне новой коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина с 29 апреля по 7 июля 2020 г. работал COVID-центр. За указанный период было пролечено 52 пациента, перенесших одновременно ОНМК и новую коронавирусную инфекцию. Среди 52 пациентов, включенных в данное исследование, было 36 женщин и 16 мужчин. Пациенты были разделены на 2 группы: выписанные (n=26) и умершие (n=26). Средний возраст выписанных пациентов составил 76,6 \pm 2,1 года, умерших — 75,7 \pm 2,7 года.

Диагноз COVID-19 был поставлен на основании временных методических рекомендаций [26], при наличии клинических проявлений в сочетании с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии (КТ) или обзорной рентгенографии органов грудной клетки и/или положительного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот, вне зависимости от клинических проявлений.

Оценка изменений в легких проводилась с помощью КТ, выполненной на аппарате TOSHIBA Aquilion Prime 160 в первые 2 сут после определения вируса SARS-CoV-2 ПЦР-тестом, а в случае повторного исследования учитывалось наиболее тяжелое поражение легочной ткани. Для определения объема поражения легких по степеням использовалась Эм-

Таблица 1. Распределение (в %) пациентов по возрастным группам согласно классификации ВОЗ

Возраст, лет	Выписанные (n=26)	Умершие (n=26)	t	p
18–44 (молодой возраст)	0	3,8	1,0	>0,05
45–59 (средний возраст)	3,8	11,5	1,1	>0,05
60–74 (пожилой возраст)	34,63	26,9	0,6	>0,05
75–90 (старческий возраст)	53,8	50,0	0,3	>0,05
91 и более (долгожители)	7,7	7,7	0	>0,05

пирическая визуальная шкала, согласно временным клиническим рекомендациям [26], где КТ-1 — это поражение менее 25% легочной ткани, КТ-2 — 25–50%, КТ-3 — 50–75%, КТ-4 — более 75% поражения легочной ткани.

Для обработки данных использованы программы Microsoft Excel и IBM SPSS 22 Statistics Base. Количественные показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Достоверность разницы полученных результатов оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Полученные различия расценивали как статистически значимые при $t > 1,96$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средняя длительность госпитализации пациентов составила $14,9 \pm 2,5$ дня: у выписанных — $15,6 \pm 2,2$ дня, у умерших — $14,2 \pm 2,8$ дня (различия недостоверны).

Из 52 находившихся на лечении пациентов летальный исход наступил у 26: 19 (73,1%) женщин и 7 (26,9%) мужчин. Минимальный возраст умерших пациентов составил 43 года, а максимальный — 95 лет, выписанных — 55 лет и 93 года соответственно. Достоверной разницы по возрасту между группами выявлено не было (табл. 1). Однако при распределении пациентов по возрастным группам отчетливо видно, что среди молодых пациентов и пациентов среднего возраста летальность значительно выше.

Среди всех пациентов с ОНМК в сочетании с новой коронавирусной инфекцией 43 (82,7%) пациента перенесли ишемический инсульт, 8 (15,4%) — геморрагический инсульт, 1 (1,9%) — транзиторную ишемическую атаку. В структуре причин смерти геморрагические инсульты в сочетании с COVID-19 составили 19,2%, ишемические — 80,8%. В подгруппе пациентов среднего возраста летальные исходы наступили от сочетания ишемического инсульта и новой коронавирусной инфекции, в подгруппе пациентов молодого возраста 1 пациент умер от сочетания геморрагического инсульта и COVID-19.

По данным нейровизуализации у пациентов с ишемическими инсультами преобладали ОНМК в каротидном бассейне: 91,7% среди выписанных больных и 95,2% среди умерших. При анализе по патогенетическим подтипам атеротромботический подтип диагностирован у 29,2% выписанных пациентов и у 33,3% умерших, кардиоэмболический подтип встречался у 12,5% выписанных больных и у 19,0% умерших. Доля лакунарных инсультов составила 25% среди выписанных пациентов и 9,5% среди умерших. Остальные пациенты с неуточненными подтипами имели либо несколько причин развития инсульта, либо не было установлено его возможной причины.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов обеих групп

Параметр	Выписанные	Умершие	t	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$11,0 \pm 1,3$	$18,0 \pm 1,3$	3,9	<0,01
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	$7,4 \pm 1,0$	$17,1 \pm 3,8$	2,5	<0,05
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$0,9 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,3$	3,0	<0,01
Гемоглобин, г/л	$122,8 \pm 6,2$	$116,2 \pm 6,2$	0,8	н/д
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$234,1 \pm 31$	$219,4 \pm 28,3$	0,4	н/д
МНО	$1,3 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,4$	2,9	<0,05
АЧТВ, с	$26,4 \pm 2,4$	$41,9 \pm 4,7$	3,0	<0,01
Тромбиновое время, с	$18,3 \pm 1,2$	$24,6 \pm 1,7$	3,0	<0,01
Протромбиновое время, с	$15,7 \pm 2,0$	$22,5 \pm 4,1$	2,2	<0,05
Протромбин, %	$98,9 \pm 3,2$	$75,3 \pm 7,5$	2,9	<0,05
Фибриноген, г/л	$4,45 \pm 0,12$	$4,7 \pm 0,3$	0,7	н/д
Д-димер, нг/мл	$1674,0 \pm 431,8$	$4274,1 \pm 898,0$	2,6	<0,05
Ферритин, мкг/л	$255 \pm 53,2$	$565,1 \pm 256,1$	1,2	н/д
СРБ, мг/л	$67,5 \pm 14,8$	$167,3 \pm 34,9$	2,6	<0,05
Прокальцитонин, нг/мл	$2,88 \pm 2,1$	$2,1 \pm 0,9$	0,4	н/д
АЛТ, Ед/л	$341,3 \pm 213,1$	$230,8 \pm 124,9$	0,4	н/д
АСТ, Ед/л	$443,3 \pm 406,7$	$418,5 \pm 239,9$	0,1	н/д
КФК, Ед/л	$91,8 \pm 20,2$	$429,4 \pm 87,8$	3,7	<0,01
ЛДГ, Ед/л	$275,3 \pm 29,4$	$618,8 \pm 138,9$	2,4	<0,05
Амилаза, Ед/л	$56,4 \pm 11,8$	$75,7 \pm 17,2$	0,9	н/д
Триглицериды, ммоль/л	$1,1 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,9$	0,8	н/д
Холестерин, ммоль/л	$3,9 \pm 0,3$	$6,0 \pm 0,3$	4,8	<0,01
Общий белок, г/л	$64,9 \pm 1,9$	$54,4 \pm 2,3$	3,5	<0,01
Мочевина, ммоль/л	$16,0 \pm 2,6$	$32,0 \pm 1,3$	3,4	<0,01
Креатинин, мкмоль/л	$110,0 \pm 16$	$290,0 \pm 38,2$	4,4	<0,01
IgG, МЕ/мл	$62,8 \pm 11,5$	$34,9 \pm 8,2$	4,2	<0,01
IgM, МЕ/мл	$1,1 \pm 0,5$	$0,6 \pm 0,1$	5,4	<0,01

Примечание. МНО — международное нормализованное отношение, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, СРБ — С-реактивный белок, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, IgG — иммуноглобулин G, IgM — иммуноглобулин M, н/д — недостоверно.

Нами был проведен анализ клинических проявлений и данных лабораторно-инструментальной диагностики (табл. 2).

Сравнительный анализ показал достоверно более низкое количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов у выписанных пациентов по сравнению с умершими. Уровень С-реактивного белка (СРБ) был достоверно значительно выше нормы в обеих группах, однако в группе умерших пациентов данный показатель был превышен в 2,5 раза. Также у умерших пациентов в несколь-

ко раз был повышен уровень креатинфосфокиназы (КФК) в сравнении с выписанными пациентами, таким образом, данный фермент может являться биомаркером неблагоприятного исхода. У умерших пациентов были достоверно повышены показатели азотистого обмена, а также снижена концентрация общего белка. Все эти изменения можно объяснить развитием полиорганной недостаточности на фоне ОНМК в совокупности с новой коронавирусной инфекцией. В группе умерших пациентов было отмечено повышение уровня D-димера и ферритина, удлинение тромбинового и протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, снижение уровня протромбина. Уровень печеночных ферментов был повышен в обеих группах.

Среди умерших пациентов легкое течение пневмонии КТ 0–1 было выявлено в 61,5% случаев (табл. 3). Таким образом, поражение легочной ткани не явилось ведущим в танатогенезе у пациентов, умерших от инсульта на фоне новой коронавирусной инфекции.

Достоверной разницы в частоте сопутствующей патологии между группами выявлено не было. Наиболее распространенной сочетанной патологией являлась гипертоническая болезнь (в 92% случаев у выписанных пациентов и в 96,2% — у умерших). Сахарный диабет у выписанных пациентов был выявлен в 19,2% случаев, у умерших — в 96,2%. Нарушение ритма сердца (фибрилляция / трепетание предсердий) у выписанных пациентов диагностировано в 26% случаев, у умерших — в 34,6%. Атеросклероз брахиоцефальных артерий был выявлен у 61,5% выписанных пациентов и у 46,2% умерших. При анализе с учетом возрастных групп у пациентов молодого и среднего возраста из сопутствующих заболеваний встречались только гипертоническая болезнь, отсутствовали сахарный диабет, нарушение ритма сердца и атеросклероз магистральных артерий.

Все пациенты получали терапию согласно протоколу, утвержденному временными рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции [26].

Достоверных различий по частоте назначения антикоагулянтов и антиагрегантов в группе выписанных и умерших пациентов не выявлено (табл. 4). Не получали антитромботической терапии только пациенты с геморрагическими инсультами, которые составили 7,7% среди выписанных пациентов и 19,2% среди умерших, достоверность различий 1,2.

Данные о проведении тромболитической терапии и тромбоэкстракции будут представлены отдельно, эти пациенты не вошли в настоящее исследование.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты проведенного нами исследования, новая коронавирусная инфекция осложняет течение ОНМК, приводя в части случаев к летальному исходу. Чаще всего новая коронавирусная инфекция сочеталась с ишемическим инсультом, преобладал большой полушарный инсульт.

Летальность была выше в подгруппах молодых пациентов и больных среднего возраста.

Среди изменений показателей крови следует отметить выраженное повышение уровня СРБ, особенно высокое в группе умерших пациентов. По данным исследования китайских ученых [27], уровень СРБ был повышен у 60,7% пациентов, что соответствует нашим данным. Повышенный

Таблица 3. Распределение пациентов обеих групп в зависимости от объема поражения легких по данным КТ

Степень поражения	Выписанные	Умершие
КТ-0	9 (34,6%)	14 (53,8%)
КТ-1	3 (11,5%)	2 (7,7%)
КТ-2	9 (34,6%)	5 (19,2%)
КТ-3	4 (15,4%)	3 (11,5%)
КТ-4	1 (3,8%)	2 (7,7%)

Таблица 4. Частота (в %) использования антитромботической терапии у пациентов обеих групп

Группа препаратов	Выписанные	Умершие	t	p
Нефракционные гепарины	42,3	34,6	0,6	>0,05
Низкомолекулярные гепарины	42,3	34,6	0,6	>0,05
Пероральные антикоагулянты	19,2	7,7	1,2	>0,05
Ацетилсалициловая кислота	69	57,7	0,9	>0,05

уровень прокальцитонина (маркер вторичной бактериальной инфекции, осложняющей течение COVID-19) был обнаружен у 23,5% пациентов. В исследованиях F. Zhou et al. [28, 29] была показана значимая связь между повышенными уровнями КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ и внутрибольничной смертностью ($p=0,043$). Также было установлено, что уровень КФК был значительно выше у пациентов с COVID-19 тяжелого течения по сравнению с уровнем у пациентов с легким течением ($p=0,0016$). По нашим данным, также было выявлено повышение уровней вышеуказанных показателей в обеих группах. Нарушение функции печени может быть использовано в качестве индикатора оценки прогноза пациентов с COVID-19. Поэтому соответствующие показатели должны тщательно контролироваться во время госпитализации [29–31]. В исследовании W. Guan et al. [27], объединившем данные из различных провинций Китая, были получены схожие результаты: повышенный уровень ЛДГ был выявлен у 41% умерших пациентов, а среди пациентов с тяжелым течением заболевания по сравнению с больными с легким течением высокие значения данного фермента выявлены у 81,5% пациентов против 56,4%.

В группе умерших пациентов преобладало поражение легких КТ 0–1, таким образом, поражение легочной ткани не явилось ведущей причиной внутрибольничной летальности от инсульта на фоне новой коронавирусной инфекции.

У всех пациентов молодого и среднего возраста из сопутствующих хронических заболеваний, которые являются фоном для развития ОНМК, имелась только гипертоническая болезнь, отсутствовали сахарный диабет, нарушение ритма сердца, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что COVID-19 ассоциирован с гиперкоагуляцией. Динамическое наблюдение за биомаркерами крови

в период заболевания должно определять индивидуальный подход к лечению и необходимость в интенсивной терапии, а также прогнозировать исход.

Новая коронавирусная инфекция осложняет течение инсульта, увеличивает летальность в подгруппе молодых пациентов и пациентов среднего возраста, неотягощенных тяжелыми хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет и др. ОНМК может являться атипичным симптомом COVID-19 и приводить к летальному исходу при отсутствии массивного поражения легких.

Таким образом, высокая летальность при сочетании данных заболеваний повышает актуальность дальнейшего изучения причинно-следственной связи процессов, происходящих при ОНМК на фоне новой коронавирусной инфекции.

Литература

1. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
2. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738–1742. DOI: 10.1111/jth.14850.
3. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1747–1751. DOI: 10.1111/jth.14854.
4. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
5. Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389–391. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
6. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
7. 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):631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
8. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):34–45. DOI: 10.1038/nri3345.
9. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38–44. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
10. Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019;133(9):906–918. DOI: 10.1182/blood-2018-11-882993.
11. Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A. et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1004–1024. DOI: 10.1055/s-0040-1713152.
12. Koupnova M., Corkrey H.A., Vitseva O. et al. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection. *Nat Commun.* 2019;10(1):1780. DOI: 10.1038/s41467-019-09607-x.
13. Yeaman M.R. Platelets in defense against bacterial pathogens. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(4):525–544. DOI: 10.1007/s00018-009-0210-4.
14. Semple J.W., Italiano J.E. Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(4):264–274. DOI: 10.1038/nri2956.
15. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):448. DOI: 10.1038/s41577-020-0353-y.
16. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5(11):e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999.
17. Gupta N., Zhao Y.Y., Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* 2019;181:77–83. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.07.013.
18. Gianni D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020;127:104362. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
19. Deshpande C. Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism? *Ann Intern Med.* 2020;173(5):394–395. DOI: 10.7326/M20-3255.
20. Zhang H., Zhou P., Wei Y. et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):629–632. DOI: 10.7326/M20-0533.
21. Dolnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1517–1519. DOI: 10.1111/jth.14844.
22. Copin M.C., Parmentier E., Duburcq T. et al. Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1124–1126. DOI: 10.1007/s00134-020-06057-8.
23. Fuchs T.A., Brill A., Wagner D.D. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(8):1777–1783. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.242859.
24. Geddings J.E., Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost.* 2014;111(4):570–574. DOI: 10.1160/TH13-10-0812.
25. Голохвастов С.Ю., Литвиненко И.В., Янишевский С.Н. и др. Ишемический мозговой инсульт как первое клиническое проявление новой коронавирусной инфекции. *Известия Российской военной-медицинской академии.* 2020;39(S3–2):35–38. [Golokhvastov S.Yu., Litvinenko I.V., Yanishevsky S.N. Ischemic cerebral stroke as the first clinical manifestation of a new coronavirus infection. *Proceedings of the Russian Military Medical Academy.* 2020;39(S3–2):35–38 (in Russ.)].
26. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). М.; 2020. [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (28.04.2020). М.; 2020 (in Russ.)].
27. Guan W., Zheng-yi N., Yu H. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
28. Zhou F., Xia J., Yuan H.X. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London).* 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
29. Zhou F., Xia J., Yuan H.X. et al. Liver injury in COVID-19: Known and unknown. *World J Clin Cases.* 2021;9(19):4980–4989. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i19.4980.
30. Wang H., Qiu P., Liu J. et al. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with Coronavirus Disease 19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(5):653–661. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.04.012.
31. Da B.L., Mitchell R.A., Lee B.T. et al. Kinetic patterns of liver enzyme elevation with COVID-19 in the USA. *Europ J gastroenterology & hepatology.* 2020;32(11):1466–1469. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001792.

Аппендицит и COVID-19: новые задачи в эпоху пандемии

Профессор Л.В. Феклисова¹, профессор Е.Б. Ольхова^{2,3}, д.м.н. С.В. Николаева⁴, д.м.н. Е.В. Каннер⁴, И.С. Аллахвердиев³

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

²ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», Москва

⁴ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

РЕЗЮМЕ

Коронавирусную инфекцию COVID-19 характеризует разнообразная клиническая симптоматика, обусловленная поражением не только дыхательной системы, но и других органов. Трудности установления диагноза COVID-19 объясняются отсутствием патогномичных проявлений, в том числе со стороны респираторного тракта. Сложности диагностики возрастают в случаях течения данной инфекции с абдоминальным болевым синдромом, имитирующим острый аппендицит. В статье представлены данные литературы об особенностях клинической картины COVID-19 при поражении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Описаны особенности патогенеза коронавирусной инфекции, которые могут объяснять регистрируемые изменения и симптомы; доказательства прямого повреждения эпителиоцитов ЖКТ. Особое внимание уделено возможной дополнительной роли изменений микробиоты в развитии диареи у пациентов с COVID-19 за счет ослабления колонизационной резистентности, снижения продукции полезных бактериальных метаболитов и запуска локальной иммунной перестройки. Представлено клиническое наблюдение пациента, больного коронавирусной инфекцией (выявленной при лабораторном обследовании) без дыхательной недостаточности и признаков респираторного заболевания с флегмонозным аппендицитом, гладким течением при своевременном и адекватном проведенном лечении.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, дети, аппендицит, острый абдоминальный синдром.

Для цитирования: Феклисова Л.В., Ольхова Е.Б., Николаева С.В. и др. Аппендицит и COVID-19: новые задачи в эпоху пандемии. РМЖ. 2022;5:12–16.

ABSTRACT

Appendicitis and COVID-19: new challenges in a pandemic era

L.V. Feklisova¹, E.B. Olkhova^{2,3}, S.V. Nikolaeva⁴, E.V. Kanner⁴, I.S. Allakhverdiyev³

¹M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

³St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow

⁴Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

A variety of clinical symptoms caused by damage both to the respiratory system and other organs characterizes COVID-19. Difficulties in establishing the diagnosis of COVID-19 are explained by the absence of pathognomonic manifestations, including those of the respiratory tract. Difficulties in diagnosis increase in cases of this infection with abdominal pain syndrome, simulating acute appendicitis. The article presents literature data on the clinical picture of COVID-19 in gastrointestinal tract (GIT) disorder. The article also describes the pathogenetic patterns of COVID-19, which can explain the recorded changes and symptoms; evidence of direct damage to intestinal epithelial cells. Particular attention is paid to the possible additional role of microbiota changes in the diarrhea development in patients with COVID-19 (by reduction of colonization resistance, production decrease of beneficial microbial metabolites, and trigger of local immune restructuring). A clinical case of a male patient with COVID-19 (detected during laboratory examination) is presented without respiratory failure and signs of respiratory disease with phlegmonous appendicitis, with mild course because of the timely and adequate treatment.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, children, appendicitis, acute abdominal syndrome.

For citation: Feklisova L.V., Olkhova E.B., Nikolaeva S.V. et al. Appendicitis and COVID-19: new challenges in a pandemic era. RMJ. 2022;5:12–16.

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 характеризуется разнообразной клинической картиной, однако наиболее частыми клиническими проявлениями в дебюте болезни являются симптомы поражения респираторного тракта (кашель, катаральные явления), а также лихорадка, потеря обоняния/вкуса [1]. Помимо вышеперечисленных симптомов, нередко выяв-

ляются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): анорексия, рвота, диарея, боль в животе [2–8], причем самым распространенным из них является диарея. По данным различных исследований, распространенность диареи может варьироваться от 2% до 49,5% [9, 10]. По нашим данным, при госпитализации в многопрофильный стационар, не предназначенный для госпитализации больных

с SARS-CoV-2-инфекцией, диарея выявлялась в 7,8% случаев (у пациентов жидкий стул наблюдался с поступления, был учащенным до 2–4 раз в сутки, без патологических примесей; бактериальные и вирусные патогены не обнаруживались) [11].

Диарея, связанная с COVID-19, обычно протекает в легкой форме и может быть единственным симптомом болезни. Частота дефекации составляет в среднем 3,3–4,3 раза в сутки, а продолжительность диареи — 3,0–5,4 дня. Однако в некоторых случаях болезнь протекает более тяжело, с частотой дефекации, достигающей 18–30 раз в день [12–15].

Патогенетические механизмы диареи, ассоциированной с COVID-19, можно описать следующим образом. Вирус SARS-CoV-2 может инфицировать и размножаться в клетках пищевода и энтероцитах, что приводит к прямому повреждению эпителия кишечника. Процесс проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени обеспечивается наличием рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), которые экспрессированы на клетках эпителия верхних дыхательных путей, энтероцитах тонкого кишечника, эндотелии сосудов, макрофагах. Проникновение коронавируса в клетки-мишени хозяина зависит от связывания S-белка с клеточным рецептором, где он затем праймируется для проникновения протеазами мембраны клетки-хозяина [16]. SARS-CoV-2 использует рецептор АПФ2 для интернализации и рецептор TMPRSS2 для праймирования S-белка. Также интересно отметить, что белок S SARS-CoV-2 проявляет в 10–20 раз более высокую аффинность к рецепторам по сравнению с белком SARS-CoV. После проникновения вирусная геномная РНК (гРНК) выводится в цитоплазму. После трансляции образуются полипептиды pp1a и pp1ab, которые затем расщепляются вирусными протеазами с образованием неструктурных белков, РНК-зависимой РНК-полимеразы и геликазы, которые образуют комплекс репликаза-транскриптаза с вирусной гРНК. Этот комплекс локализуется во внутриклеточных удвоенных мембранных везикулах, где он опосредует производство (-) смысловой РНК посредством репликации и транскрипции. Во время репликации образуются полноразмерные (-) РНК-копии генома, которые используются в качестве шаблонов для полноразмерных (+) РНК. Субгеномные РНК образуются в результате транскрипции и транслируются в структурные белки, нуклеокапсид, шип, мембрану и оболочку. Белки шипа, мембраны и оболочки поступают в эндоплазматический ретикулум, а нуклеокапсид образует нуклеопротеиновый комплекс с вновь синтезированной (+) гРНК. Они собираются в вирусную частицу в промежуточном отсеке Гольджи эндоплазматического ретикулума, выводятся через аппарат Гольджи и, наконец, высвобождаются путем экзоцитоза в небольших везикулах [16].

Несмотря на то, что основной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа и это определяет основные клинические проявления заболевания, наличие рецепторов АПФ2 на мембранах эпителия желудка и энтероцитов предполагает развитие катарального гастроэнтероколита, обуславливающего появление соответствующих симптомов, влияющих на течение COVID-19 [17–20]. В легких вирус вызывает активацию иммунной системы, характеризующуюся выработкой провоспалительных цитокинов и рекрутированием иммунных клеток. Если вирусный клиренс недостаточен, иммунный ответ прогрессирует

в направлении развития «цитокинового шторма». В кишечнике вирус вызывает аналогичный иммунный ответ, хотя еще не ясно, достигает ли величина воспалительного ответа того же уровня, что и в легких.

Вирус инфицирует эпителиальные клетки кишечника, вызывая высвобождение цитокинов и хемокинов, провоцируя острое кишечное воспаление, характеризующееся инфильтрацией нейтрофилов, макрофагов и Т-клеток. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается диарея, что может косвенно подтверждать этот тезис. M. Effenberger et al. [21] доказали, что SARS-CoV-2 у пациентов действительно вызывает воспалительный ответ в кишечнике, о чем свидетельствуют повышенный уровень фекального кальпротектина (фекальный биомаркер кишечного воспаления, в значительной степени продуцируемый нейтрофильными гранулоцитами) и системный ответ с повышением содержания IL-6. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 с симптомами желчнокаменной болезни, помимо гистологических изменений в кишечнике, также регистрировались пищеводные кровотечения с эрозиями и язвами [22, 23]. Более того, у 73 госпитализированных пациентов с COVID-19 в кале была обнаружена РНК SARS-CoV-2, а в слизистой оболочке ЖКТ — интерстициальный отек, многочисленные инфильтрирующие плазматические клетки и лимфоциты. Кроме того, определялось положительное окрашивание ACE2 и SARS-CoV-2 в эпителии ЖКТ [20]. Было установлено, что человеческий дефенсин 5 (HD5), наиболее распространенный α -дефенсин, специфически секретируемый кишечными клетками Панета, играет важную роль в реализации инфекционного процесса, обусловленного SARS-CoV-2 [24].

Одним из последствий развития иммунного ответа может стать дисбактериоз с распространением провоспалительного состояния. Антигенпрезентирующие клетки участвуют в активации иммунной системы в ответ на различные экзогенные триггеры вируса: SARS-CoV-2 может активировать воспалительные пути, которые имеют сходство с некоторыми иммуноопосредованными заболеваниями, такими как воспалительные заболевания кишечника или ревматоидный артрит [25]. Активность SARS-CoV-2 может вызывать модификации АПФ2 в кишечнике, которые повышают восприимчивость к воспалению кишечника и диарее. АПФ2 оказывает значительное влияние на состав кишечной микробиоты. Первичные воспалительные стимулы способствуют высвобождению в систему кровообращения микробных продуктов и цитокинов, которые могут вызвать микробный дисбиоз и воспалительную реакцию. Изменения микробиоты кишечника могут быть связаны с изменениями в иммунной системе и предрасположенностью к более серьезным последствиям COVID-19. Микробиом человека меняется с возрастом: в первые несколько лет жизни микробиота малоразнообразна и нестабильна, во взрослом возрасте — стабильна и разнообразна, а в пожилом возрасте разнообразие микробиоты уменьшается, и именно это может служить фактором риска заражения COVID-19 для пожилых людей. Установлено, что состав микробиоты кишечника у пациентов с COVID-19 сильно изменен: разнообразие значительно снижено, доля комменсальных бактерий уменьшена, а условно-патогенных микроорганизмов, напротив, увеличена по сравнению с таковой у здоровых людей [26, 27].

В исследовании, проведенном в Гонконге, показано, что преобладание *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*

и *Clostridium hathewayi* коррелировало с тяжестью COVID-19, а присутствие *Faecalibacterium prausnitzii* (противовоспалительной бактерии) показало обратную корреляцию. *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* и *Bacteroides ovatus* были связаны с низкой фекальной вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 [28].

Согласно метаанализу данных гонконгской группы пациентов, опубликованному в 2020 г., 17,6% пациентов с COVID-19 имеют желудочно-кишечные симптомы, а 48,1% образцов фекалий от пациентов с COVID-19 дали положительный результат на вирусную РНК. В связи с этим следует внимательно относиться к потенциальной желудочно-кишечной инфекции и фекально-оральной передаче вируса [29, 30].

Было обнаружено, что вирусная нагрузка в образцах стула достигает пика позже, обычно через 2–3 нед. после появления симптомов [30]. Нагрузка вирусной РНК в образцах стула, по-видимому, соответствовала уровню в мокроте в 86% (6 из 7) случаев в исследовании, проведенном в Германии [30, 31]. Однако у некоторых пациентов образцы фекалий оставались положительными на наличие вируса даже после того, как в образцах дыхательных путей и/или мокроты вирус не обнаруживался. В некоторых случаях вирусная нагрузка в фекалиях достигала 10^7 КОЕ/г [31], что было выше, чем в глоточных мазках. Наличие и персистенцию такого большого количества вирусной РНК в фекалиях вряд ли можно объяснить только проглатыванием вирусных частиц, реплицирующихся в горле, скорее можно предположить кишечную инфекцию SARS-CoV-2.

Детальная характеристика микробиома кишечника может быть полезна для прогнозирования тяжести заболевания при COVID-19, и для дальнейшего изучения этого аспекта необходимы крупные проспективные исследования. Использование пробиотиков или пребиотиков может помочь восстановить микробиоту кишечника. Адекватное потребление высококачественных белков, витамина А и жирных кислот с разветвленной цепью может увеличить выработку антител. Потребление диетических компонентов с известными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами (омега-3, витамины С, Е и фитохимические вещества, такие как каротиноиды и полифенолы) может помочь ослабить чрезмерную воспалительную реакцию и тем самым предотвратить дисрегулируемое иммуноопосредованное повреждение. Низкий уровень витамина D повышает восприимчивость к тяжелым заболеваниям и риск летального исхода. Достаточное потребление клетчатки снижает относительный риск смертности от инфекционных и респираторных заболеваний на 20–40% и связано с более низким риском развития хронической обструктивной болезни легких [32].

Таким образом, измененная микробиота, наблюдаемая у пациентов с COVID-19, может быть дополнительным фактором, способствующим развитию диареи за счет ослабления колонизационной резистентности, снижения продукции полезных бактериальных метаболитов и запуска локальной иммунной перестройки. Резюмируя вышеизложенное, можно выделить вероятные механизмы развития нарушений со стороны ЖКТ при развитии COVID-19: нарушение кишечного барьера из-за местного воспаления или репликации вируса; нарушение регуляции АПФ2, дефицит которого повышает восприимчивость кишечника к развитию воспаления; изменение состава и функции микробиоты ЖКТ.

Как было отмечено выше, помимо диареи при коронавирусной инфекции могут возникать и другие гастроинтестинальные симптомы: тошнота и рвота — в 7% случаев, диарея — в 8% случаев, анорексия — в 17% случаев. Боль в животе, которая также является одним из симптомов поражения ЖКТ при COVID-19, регистрируется в 3–3,6% случаев [33–37]; по нашим данным, болевой абдоминальный синдром встречается у 3,1% детей с COVID-19 [11]. Боль в животе является одной из наиболее частых причин госпитализации ребенка в хирургическое отделение многопрофильного стационара, и в 15–20% случаев она возникает в результате патологии аппендикса — острого аппендицита (ОА) [38]. Имеются единичные публикации о случаях ОА у детей с COVID-19 [39], однако в настоящее время не накоплено достаточно данных, указывающих на вероятность ОА как осложнения инфекции, вызванной SARS-CoV-2. В исследование было включено 1010 детей с подтвержденной SARS-CoV-2-инфекцией или мультисистемным воспалительным синдромом (МВС). У 42 (4,2%) детей был установлен клинический диагноз ОА. Четыре (9,5%) ребенка с МВС не подвергались хирургическому вмешательству, 38 (3,8%) детей были оперированы по поводу подозрения на аппендицит, при этом у 34 (89,7%) из них интраоперационно был установлен диагноз ОА. У 4 детей при проведении операции не обнаружили хирургических причин болей в животе, что позволило исследователям предположить возможность COVID-19 и МВС проявляться как острым животом, так и симулировать аппендицит [40].

Причины, по которым симптомы поражения ЖКТ возникают только у части пациентов с COVID-19, в настоящее время не известны. Данных за влияние демографических показателей и/или наличие коморбидной патологии (новообразования, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких) также не получено. Раннее выявление симптомов поражения ЖКТ имеет большое значение, поскольку у некоторых пациентов могут быть только желудочно-кишечные проявления при отсутствии легочных симптомов, что затрудняет диагностику. В тех случаях, когда SARS-CoV-2-инфекция протекает с абдоминальным болевым синдромом, симулирующим аппендицит, сложности диагностики возрастают.

В качестве иллюстрации приводим наблюдение пациента, у которого уточнение диагноза проводилось поэтапно.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Семнадцатилетний подросток доставлен по экстренным показаниям машиной СМП в ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ» 30.11.2021 в 02:40 с жалобами на остро появившиеся (в 01:30) боли в животе и подозрением на аппендицит. Из анамнеза жизни известно, что наследственность не отягощена; хронические заболевания и перенесенные ранее операции отрицает. Развитие в соответствии с возрастом, рост 175 см, масса тела 73 кг, нормостеник. Контакты с инфекционными больными или носителями отрицал.

При поступлении в приемное отделение в сознании, температура 36,6 °С, ЧСС 90 в 1 мин, жалобы на боли в животе. Насморка, кашля, рвоты нет. Стул был накануне, оформленный. При осмотре: кожа без сыпи; слизистые, доступные осмотру, чистые, влажные; лимфоузлы не увеличены, безболезненные; язык влажный, с белым налетом. Живот не вздут, симметричен, участвует в акте дыхания, мягкий, доступен глубокой пальпации; локально определя-

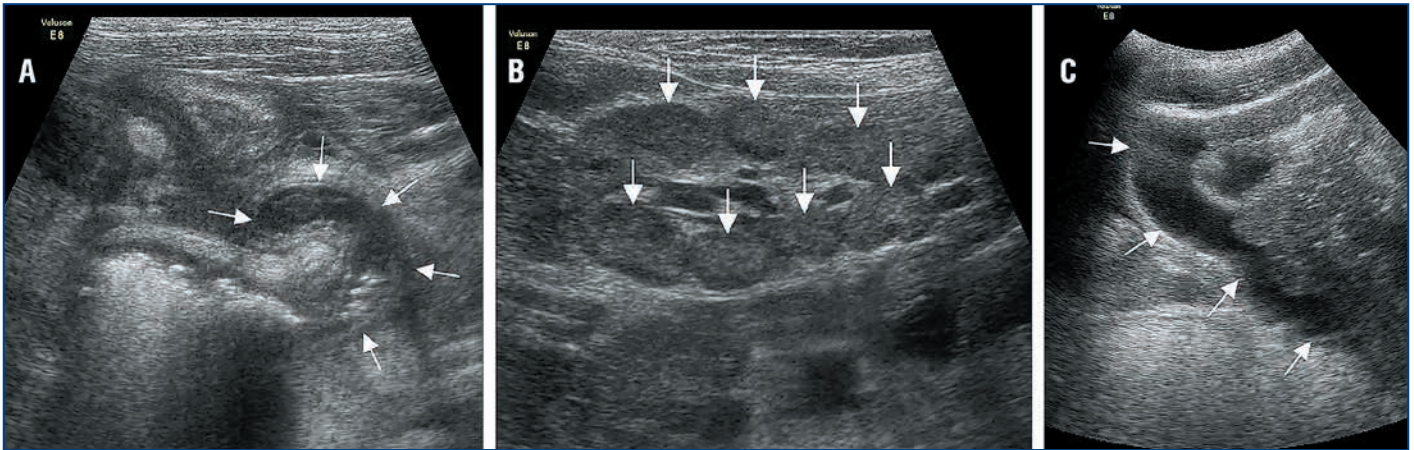


Рисунок. Эхографические изменения правой подвздошной области.

А — фрагмент червеобразного отростка (стрелки); В — множественные лимфоузлы (стрелки) в корне брыжейки; С — минимальное количество выпота (стрелки) по правому латеральному каналу

ется болезненность в правой подвздошной области, сомнительные перитонеальные знаки. Диурез не нарушен. Было принято решение о госпитализации в хирургическое отделение с диагнозом «Острый аппендицит?» для наблюдения и обследования. Взят мазок из носа и ротовой полости на SARS-CoV-2 в соответствии с обязательным обследованием в приемном отделении.

В хирургическом отделении в 03:20: боль в животе сохраняется, рвоты и стула не было. Живот мягкий, участвует в акте дыхания; отмечается болезненность живота в нижних отделах; симптомы раздражения брюшины отрицательные. В общем анализе крови (ОАК) (02:53) при отсутствии лейкоцитоза ($8,5 \times 10^9/\text{л}$) доля нейтрофилов повышена (76,3%). Заключение хирурга: на момент осмотра диагноз не ясен; целесообразно продолжить наблюдение в динамике, проводить дообследование. При последующих осмотрах хирургом болезненность в правой подвздошной области сохраняется, перитонеальные симптомы отрицательные. Пациент нуждается в дообследовании.

В 08:30 при УЗИ органов брюшной полости выявлены воспалительные изменения визуализируемого фрагмента червеобразного отростка (утолщен до 9 мм, протяженностью до 38 мм). Фрагменты кишечных петель около аппендикса с утолщенной до 3 мм стенкой практически не перистальтируют (локальный кишечный стаз). В правой подвздошной области и по ходу корня брыжейки определялись гипоехогенные овальной формы лимфоузлы до 9–11 мм в диаметре. Также выявлены эхо-признаки ренальных дисметаболических нарушений, реактивных изменений паренхимы поджелудочной железы и стенок желчного пузыря, минимальное количество выпота в брюшной полости (см. рисунок).

На совместном консилиуме хирургов (заведующий отделением, лечащий врач, дежурный хирург) с учетом результатов клинического наблюдения (сохранение болевого синдрома) и наличием эхографических проявлений ОА принято решение о необходимости лапароскопии. Аппендэктомия выполнена лапароскопически с использованием видеоэндоскопических технологий под ингаляционным эндотрахеальным наркозом лигатурным способом. Червеобразный отросток расположен типично, гиперемирован, напряжен, утолщен до 0,9 см. Мутный выпот в области малого таза взят на посев. Рана ушита наглухо. Аппендикс отправлен на гистологическое исследование.

Послеоперационный диагноз: «Флегмонозный аппендицит». Микроорганизмы в абдоминальной жидкости не обнаружены. Макроскопическая картина: отросток длиной 4 см, диаметр 0,6 см, серозная оболочка тусклая с наложением фибрина, на разрезе стенка утолщена, точечный просвет. Микроскопическая картина: эпителий частично отсутствует. В стенке — очаговая лимфолейкоцитарная инфильтрация, расстройства кровообращения. Краевое стояние лейкоцитов, липоматоз подслизистой основы. Серозная оболочка и брыжейка отечные, выраженная лимфолейкоцитарная инфильтрация, наложение фибрина. Заключение: морфологическая картина соответствует флегмонозному аппендициту, фибринозно-гнойному периаппендициту и мезентериолиту.

Пациенту назначены антибиотики (внутривенно цефотаксим и амикацин). Он был доставлен из операционной в ОРИТ в сопровождении анестезиолога-реаниматолога в состоянии частичной медикаментозной седации. Дыхание самостоятельное: FiO_2 21%, SpO_2 99%, без дотации кислорода. ЧДД 18 в 1 мин, хрипов нет. К 18:00 30.11.2021 отмечена положительная динамика за счет восстановления сознания, начала энтеральной нагрузки. Послеоперационные раны без признаков воспаления. Пробуждение после наркоза без особенностей. Показано наблюдение хирургом с коррекцией питания по клиническим и лабораторным показателям. Однако в ОРИТ пациент провел несколько часов, так как был получен положительный результат исследования на SARS-CoV-2 носороглоточного мазка, обусловивший перевод в инфекционное отделение на койку обсервации. Продолжена инфузионная внутривенная терапия сбалансированными солевыми растворами с учетом энтерального питания, внутривенная антибактериальная терапия (цефотаксим 1 г 3 р/сут и амикацин 400 мг 2 р/сут капельно). В динамике: дыхание самостоятельное, хрипов нет, ритм регулярный, экскурсия грудной клетки удовлетворительная; в дотации кислорода не нуждается (SpO_2 96%). Налет на языке отсутствует. Вздутия живота, болезненности при пальпации нет. Диурез адекватный проводимой терапии. При осмотре педиатром отмечена гиперемия слизистой ротоглотки, небных дужек, везикулярное дыхание в легких. В терапии оставлено внутривенное введение антибиотиков, добавлен умифеновир, с целью коррекции водно-электролитного баланса продолжена инфузионная терапия. Течение коронавирусной инфекции без про-

явления дыхательной недостаточности. При КТ-исследовании грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. В терапии введено: в нос физиологический раствор по 3 капли 3 р/сут, очистительная клизма при отсутствии стула.

В локальном статусе: послеоперационные раны без особенностей. В последующие дни катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей уменьшились. На фоне проводимой терапии к 07.12.2021 респираторных явлений нет. Послеоперационный период без осложнений. Антибактериальная терапия завершена. В ОАК (07.12.2021) гемоглобин 160 г/л, лейкоциты $7,65 \times 10^9$ /л, лимфоциты 23%, моноциты 8%, нейтрофилы 65%. Белки острой фазы: С-реактивный белок 42 мг/л (норма 0–6 мг/л), ферритин 100,6 мкг/л (норма 6–320 мкг/л). Показатели АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, метаболитов крови (концентрации билирубина, глюкозы, лактозы) и электролитов (натрий, калий) — в пределах референсных значений.

Данный клинический пример демонстрирует течение коронавирусной инфекции (выявленной при лабораторном обследовании) без дыхательной недостаточности, с флегмонозным аппендицитом, неосложненным течением при своевременном назначенной терапии. На основании клинической картины и лабораторных данных с самого начала болезни невозможно было заподозрить коронавирусную инфекцию, поскольку на первый план в симптоматике выступил болевой абдоминальный синдром, а катаральные явления отсутствовали. Лишь инструментальные методы обследования позволили выставить диагноз ОА, а мазок из носоглотки методом ПЦР — SARS-CoV-2-инфекцию, что позволило обосновать проведение адекватного своевременного лечения: хирургического и противовирусного. Подобная тактика обеспечила неосложненное течение послеоперационного периода, способствовала выздоровлению пациента с последующей выпиской из стационара под наблюдение участкового педиатра.

Наши данные совпадают с данными других авторов, согласно которым у пациентов с COVID-19 также развивались различные желудочно-кишечные проявления, которые не сопровождались респираторными симптомами [41]. Результаты метаанализа Z. Rogorelić et al. [42] указывают на значительно более высокую заболеваемость осложненным аппендицитом у детей во время пандемии COVID-19, чем в период до пандемии. A.G. Willms et al. [43] изучили в общей сложности 1915 аппендэктомий из 41 больницы Германии и обнаружили, что в период пандемии частота осложненного аппендицита значительно возросла, в то время как частота негативных аппендэктомий значительно снизилась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, резюмируя вышесказанное, необходимо отметить, что лечение ребенка, госпитализированного с абдоминальным болевым синдромом, требует персонализированного подхода и должно осуществляться с учетом клинической картины и тяжести течения болезни. Схожесть клинических проявлений острого состояния, требующего неотложной хирургической помощи (острый аппендицит), и острого инфекционного заболевания, сопровождающегося болями в животе, подчеркивает необходимость включения в план ведения пациентов вирусологического обследо-

вания всех больных при поступлении в многопрофильный стационар, что в определенной мере будет способствовать ускорению сроков выявления больных с COVID-19, что еще и важно для предупреждения ее распространения в больнице. Необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 15 (22.02.2022)). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19) (version 15 (02.22.2022) (in Russ.))].
2. 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;69:1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
3. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158:1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
4. Tullie L., Ford K., Bisharat M. et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(7):e19–e20. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30165-6.
5. Suresh Kumar V.C., Mukherjee S., Harne P.S. et al. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastr*. 2020;7(1):e000417. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000417.
6. Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatas A. et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2020;26(31):4579–4588. DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4579.
7. 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):916–923. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000664.
8. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей в Российской Федерации. *Инфекционные болезни*. 2020;18(3):15–20. [Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. Coronavirus infection covid-19 in children in the Russian Federation. *Infectious diseases*. 2020;18(3):15–20 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-15-20.
9. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
10. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
11. Николаева С.В., Феклисова Л.В., Понезева Ж.Б. и др. Особенности диагностики новой коронавирусной инфекции у детей, госпитализированных в многопрофильный стационар. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(6):18–23. [Nikolaeva S.V., Feklisova L.V., Ponezheva Zh.B. et al. Diagnostics of a new coronavirus infection in children admitted to a multidisciplinary hospital. *Clinical practice in pediatrics*. 2021;16(6):18–23 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-18-23.
12. Ramachandran P., Onukogu I., Ghanta S. et al. Gastrointestinal Symptoms and Outcomes in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients. *Dig Dis*. 2020;38(5):373–379. DOI: 10.1159/000509774.
13. 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):916–923. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000664.
14. Pan L., Mu M., Yang P. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):766–773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620.
15. Ling Y., Xu S.B., Lin Y.X. et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1039–1043. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000774.
16. Zhang J., Garrett S., Sun J. Gastrointestinal symptoms, pathophysiology, and treatment in COVID-19. *Genes Dis*. 2021;8(4):385–400. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.08.013.
17. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A. et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281–292.e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
18. Burgueño J.F., Reich A., Hazime H. et al. Expression of SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in the gut of patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(6):797–808. DOI: 10.1093/ibd/izaa085.
19. Harmer D., Gilbert M., Borman R., Clark K.L. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 2020;532(1–2):107–110. DOI: 10.1016/s0014-5793(02)03640-2.
20. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–1833. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
21. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L. et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020;69(8):1543–1544. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
22. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(6):997–1001. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321013.
23. Armellini E., Repici A., Alvisi C. et al. Analysis of patients attitude to undergo urgent endoscopic procedures during COVID-19 outbreak in Italy. *Dig Liver Dis*. 2020;52(7):695–699. DOI: 10.1016/j.dld.2020.05.015.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Рациональное фармакологическое купирование головной боли

Профессор Е.Г. Филатова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Головная боль напряжения (ГБН) и мигрень являются наиболее распространенными типами головной боли (ГБ). Они могут оказывать значительное влияние на трудоспособность и качество жизни людей. Рациональное фармакологическое купирование данных видов ГБ остается важной задачей и предполагает не только выбор адекватного по механизму действия и интенсивности эффекта препарата, но и оценку индивидуальных для пациента факторов лекарственной безопасности. Показано, что комбинация ибупрофена с питофеноном и фенпивериния бромидом имеет преимущество в эффективности по сравнению с монопрепаратами ибупрофена в лечении ГБН. Применение лекарственного препарата с международными непатентованными наименованиями действующих веществ ибупрофен, питофенон и фенпивериния бромид в лекарственной форме «таблетки, покрытые оболочкой» позволяет снизить риск прямого влияния компонентов на слизистую желудка. Комбинированный препарат хорошо подходит для нерегулярного кратковременного использования по требованию, так как имеет безрецептурный статус и эффективно купирует ГБ.

Ключевые слова: головная боль напряжения, мигрень, комбинированный препарат, купирование головной боли, ибупрофен, питофенон, фенпивериния бромид.

Для цитирования: Филатова Е.Г. Рациональное фармакологическое купирование головной боли. РМЖ. 2022;5:17–20.

ABSTRACT

Sustainable pharmacological relief of headache
E.G. Filatova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Tension-type headache (TTH) and migraine are the most common types of headache. They can have a significant impact on the ability to work and life quality. Sustainable pharmacological relief of these headache types is still an important task and involves not only the choice of an adequate mechanism of action and drug intensity, but also the assessment of individual factors concerning drug safety. It has been shown that the combination of ibuprofen with pitofenone and fempiverinium bromide predominates in efficacy versus ibuprofen mono-preparations in the treatment of TTH. Using a drug with international nonproprietary names for pharmaceutical substances ibuprofen, pitofenone and fempiverinium bromide in coated tablets reduces the risk of components' direct effect on the gastric mucosa. The combined drug works well in irregular short-term use on demand, as it has an over-the-counter status and effectively relieves headache.

Keywords: tension-type headache, migraine, combination drug, headache relief, ibuprofen, pitofenone, fempiverinium bromide.

For citation: Filatova E.G. Sustainable pharmacological relief of headache. RMJ. 2022;5:17–20.

ВВЕДЕНИЕ

Головные боли (ГБ) входят в число 5 самых распространенных жалоб пациентов в возрасте от 10 до 24 лет и 10 самых распространенных жалоб пациентов в возрасте от 25 до 49 лет [1]. Наиболее часто возникают первичные ГБ, являющиеся самостоятельными заболеваниями, среди которых лидируют головная боль напряжения (ГБН) и мигрень. По данным исследований Глобального бремени болезней, травм и факторов риска, в 2016 г. 1,89 млрд человек в мире страдали ГБН и 1,04 млрд человек — мигренью. При этом мигрень имела более тяжелые последствия для пациентов. Чаще всего от ГБ страдают женщины в возрасте от 15 до 49 лет; эта категория пациентов имеет наибольшее количество лет жизни, потерянных из-за болезни [2].

Головная боль напряжения является одним из самых распространенных в мире состояний (22%) [3]. Рас-

пространенность ГБН в Грузии, Литве и Российской Федерации составляет 31–42% [4].

Несколько чаще ГБН страдают женщины: 4 к 5 у мужчин и женщин соответственно. Средний возраст дебюта ГБН выше, чем при мигрени, и составляет период от 25 до 30 лет [3]. Несмотря на то, что ГБН имеет легкую или умеренную тяжесть, это состояние может оказывать значительное влияние на трудоспособность и качество жизни людей [5]. Провоцирующими факторами ГБН являются острый или хронический стресс, повышенная тревожность, депрессия, а также напряжение мышц головы и шеи [6, 7]. ГБН носит двусторонний давящий характер, умеренную интенсивность, не усиливается при физической активности (легкая физическая нагрузка, наоборот, может ее облегчать) и не имеет, в отличие от мигрени, ярких сопровождающих симптомов.

В патогенезе этого вида ГБ участвуют как периферические, так и центральные механизмы, причем их зна-

чение отличается при эпизодической и хронической формах заболевания [8, 9]. Периферические механизмы связаны с болезненным напряжением мышц головы и шеи, гипоксией мышц и выделением в кровь болевых провоспалительных медиаторов. В результате повышается возбудимость ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга, и пациент ощущает боль. Мышечное напряжение может развиваться в ответ на действие психических факторов, при физической нагрузке или неудобной позе со статическим напряжением. Периферические мышечные механизмы играют ведущую роль в патогенезе эпизодической формы ГБН. Основным центральным механизмом ГБН заключается в снижении активности ингибиторной антиноцицептивной системы ствола мозга, что облегчает передачу болевых импульсов, приводит к формированию центральной сенситизации и способствует хронизации ГБН. Дисфункция болевой системы является ведущей в патогенезе хронической формы заболевания. Напряжение перикраниальных мышц и мышц шеи при хронической форме ГБН может играть поддерживающую роль, а также влиять на распределение болевых ощущений.

Мигрень — наследственно обусловленная форма ГБ, проявляющаяся приступами пульсирующей односторонней ГБ продолжительностью 4–72 ч, которая сопровождается повышенной чувствительностью к свету, звуку, тошнотой и/или рвотой.

Распространенность мигрени в мире составляет 14–15%, причем женщины страдают ею в 2–2,5 раза чаще, чем мужчины (17% среди женщин и 8% среди мужчин). В России этот показатель составляет 20,8%, являясь одним из самых высоких в мире [10].

Мигрень является хроническим невровазкулярным заболеванием. Основное звено патогенеза приступа мигрени — периодическое развитие периваскулярного нейрогенного воспаления сосудов твердой мозговой оболочки. У пациентов с мигренью имеется генетически детерминированная повышенная возбудимость нейронов коры головного мозга. Наиболее распространенными триггерами мигрени являются [10]:

- ♦ психологические факторы (стресс, переутомление);
- ♦ гормональные факторы (менструация, овуляция);
- ♦ диетические факторы (голод, употребление некоторых продуктов, алкоголя);
- ♦ другие факторы (недостаток или избыток ночного сна, духота, шум).

При воздействии триггеров возбудимость корковых и некоторых других структур головного мозга усиливается, возникает активация сенсорного спинномозгового ядра тройничного нерва, тригеминального ганглия и волокон тройничного нерва, иннервирующих сосуды твердой мозговой оболочки. Из тригемино-вазкулярных окончаний происходит выброс болевых провоспалительных пептидов-вазодилататоров (в первую очередь, кальцитонин-ген-родственного пептида). Возникающие затем вазодилатация и нейрогенное воспаление приводят к активации болевых рецепторов в стенке сосудов, болевые импульсы поступают в сенсорную кору головного мозга, и формируется ощущение пульсирующей ГБ. Сохраняющаяся гипервозбудимость центральных ноцицептивных структур и истощение противоболевой системы могут постепенно приводить к учащению приступов ГБ и хронизации мигрени.

ВАРИАТИВНОСТЬ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ ГБ

Лечение мигрени и ГБН включает 3 основных этапа: поведенческую терапию, купирование приступов и их профилактику.

Эффективное, быстрое и безопасное купирование приступов играет важную роль в повышении качества жизни пациентов, страдающих ГБ. Рациональное назначение обезболивающей терапии предполагает не только выбор адекватного по механизму действия и интенсивности эффекта препарата, но и оценку индивидуальных для пациента факторов лекарственной безопасности. Для купирования эпизода ГБ чаще всего применяются НПВП, но в некоторых клинических ситуациях также обоснованным является назначение спазмолитиков, миорелаксантов или габапентина с целью воздействия на различные механизмы боли [7, 10].

Для терапии эпизодов ГБ также широко используются комбинации НПВП с веществами других групп, что позволяет оказывать влияние одновременно на несколько молекулярно-клеточных механизмов развития боли.

Например, при использовании комбинации НПВП и миотропного спазмолитика происходит ингибирование циклооксигеназы и снижение активности фосфодиэстеразы IV типа. Блокирование этих молекул-мишеней приводит к повышению болевого порога, деэскалации воспаления и вторичного повреждения тканей, а также к расслаблению гладкой мускулатуры внутренних органов и снижению стимуляции ноцицепторов [6, 11]. Комбинация ибупрофена со спазмолитиком питофеноном и холиноблокатором фенпивериния бромидом (СПАЗГАН НЕО) хорошо подходит для терапии ГБ и более иной локализации. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата СПАЗГАН НЕО сочетание 3 компонентов препарата обеспечивает взаимное усиление их фармакологического действия [12].

Для того чтобы осуществить адекватное обезболивание монокомпонентными НПВП, нередко приходится повышать их дозу. Такой подход несет риски, связанные с ulcerогенным действием, характерным для большинства представителей НПВП. Помимо этого, при систематическом неконтролируемом приеме представители группы НПВП могут стать причиной лекарственно-индуцируемой ГБ [7, 10]. Применение комбинированных препаратов позволяет более эффективно обезболить без повышения дозы входящего в состав НПВП, что улучшает профиль безопасности комбинированного лекарственного препарата [13–15]. Преимуществом комбинированных анальгетиков, например препарата СПАЗГАН НЕО, является более высокая, чем у монокомпонентных препаратов, интенсивность обезболивания, достижимая за счет взаимного усиления фармакологических эффектов действующих веществ. Применение препаратов в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой», преимущественно растворяющиеся в тонком кишечнике, снижает риск прямого воздействия компонентов препарата на слизистую желудка [12, 16].

ИБУПРОФЕН — ОДИН ИЗ САМЫХ БЕЗОПАСНЫХ НПВП

В контексте лекарственной безопасности при выборе анальгетика большое значение имеет учет внутригрупповых особенностей. Так, лекарственные препараты из группы НПВП имеют различную интенсивность трех основных терапевтических эффектов: обезболивающего, жаропонижающего и противовоспалительного. Помимо это-

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ

до **42%** распространенность
ГБН в России¹

Женщины страдают ГБН
в **1,5** раза чаще, чем мужчины²

до **37%** людей сталкиваются
с ГБН несколько раз в месяц³



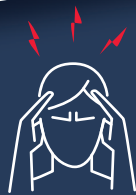
РЕКЛАМА

СПАЗГАН НЕО

КОГДА БОЛИТ ГОЛОВА

3 ТРОЙНОЕ
ДЕЙСТВИЕ

- БОЛЬ
- СПАЗМ
- ВОСПАЛЕНИЕ



Облегчает головную боль,
в том числе мигренозного
характера*



Тройное действие благодаря
трехкомпонентному составу



Достаточно 1 таблетки
для достижения
обезболивающего
эффекта

Источники: [1] Saylor, D.; Steiner, T.J. The Global Burden of Headache. Semin. Neurol. 2018, 38. [2] Осипова В.В. Головная боль напряжения: практическое руководство для врачей 2009. [3] Головная боль напряжения: признаки, лечение и клинические рекомендации 2020: <https://temed.ru/tpost/l12vcft891-golovnaya-bol-napryazheniya-priznaki-lec>

20 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

*Согласно инструкции по медицинскому применению препарат Спазган НЕО РУ ЛП 003270 27.10.2015

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

го, некоторые препараты группы имеют безрецептурный статус, другие же можно приобрести лишь при назначении врачом, что влияет на доступность и оперативность оказания медицинской помощи в острый период. Выраженность наиболее часто прогнозируемых побочных эффектов разных представителей НПВП и возрастные ограничения также неодинаковы. Ибупрофен обладает сравнительно более благоприятным профилем безопасности по сравнению со многими другими представителями группы [14].

В нескольких систематических обзорах разных лет, проведенных с целью сравнения частоты осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при применении различных НПВП, ибупрофен имел наименьшее значение отношения рисков (от 1,19 до 1,7); кетопрофен и пироксикам имели наибольшие значения; промежуточные позиции занимали индометацин, напроксен, сулиндак, диклофенак, мелоксикам и ацетилсалициловая кислота. Ибупрофен в суточной дозе 1200 мг превосходит ацетаминофен (парацетамол) в суточной дозе 3000 мг по эффективности, имея сопоставимый профиль безопасности с парацетамолом [11, 13, 14]. По риску желудочно-кишечных осложнений пероральный прием ибупрофена в максимальной суточной дозе 1200 мг в течение 10 дней сопоставим с плацебо [14, 17], что позволяет рассматривать ибупрофен как препарат, подходящий как для эпизодического, так и для курсового лечения болевого синдрома. Для ибупрофена не характерна свойственная диклофенаку кардиотоксичность, а также присущая парацетамолу, диклофенаку или нимесулиду гепатотоксичность или свойственная индометацину нефротоксичность. Помимо этого, ибупрофен — один из немногих НПВП, которые применяются в педиатрической практике [18]. Включение ибупрофена в комбинированные препараты позволяет повысить скорость достижения эффекта и интенсивность анальгезии, однако некоторые комбинации могут иметь ограничения по использованию, например, кофеин-содержащие комбинации могут быть причиной лекарственно-индуцируемой ГБ и создавать риски для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Комбинация ибупрофена со спазмолитиком и холиноблокирующим средством была разработана с учетом исключения суммирования рисков лекарственной безопасности действующих веществ, однако требует использования согласно инструкции по медицинскому применению.

КОМБИНАЦИЯ ИБУПРОФЕНА С ПИТОФЕНОМ И ФЕНПИВЕРИНИЯ БРОМИДОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГБ

В ходе отечественного открытого рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности комбинации ибупрофена с питофеном и фенпивериния бромидом по сравнению с монопрепаратом ибупрофена у пациентов с ГБН было показано преимущество комбинированного препарата в скорости облегчения боли [6]. Авторами публикации отмечено, что питофенон и фенпивериния бромид, входящие в состав комбинированного препарата, потенцируют обезболивающий эффект ибупрофена.

В другом отечественном клиническом исследовании была проведена оценка фармакокинетики ибупрофена при однократном пероральном приеме здоровыми добровольцами ибупрофена в монорежиме в дозе 400 мг и комбинации ибупрофена с питофеном и фенпивериния бромидом в дозах 400 мг, 5 мг и 0,1 мг соответственно [19]. Значения фармакокинетических параметров

ибупрофена были сопоставимыми, что свидетельствует о том, что питофенон и фенпивериния бромид не влияют на фармакокинетику ибупрофена. Данные результаты важны, так как терапевтический эффект и побочные эффекты ибупрофена имеют дозозависимый характер. Таким образом, при использовании комбинированного препарата могут быть исключены связанные с нестабильностью фармакокинетики риски, которые имеют место при использовании комбинаций ибупрофена со вспомогательными веществами, увеличивающими его биодоступность.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям ибупрофен в дозе 400 мг является препаратом выбора для купирования эпизодов ГБН [7] и приступов мигрени легкой и средней степени тяжести [10]. При ГБН ибупрофен (400 мг) имеет преимущество по уровню доказательности перед диклофенаком (12,5–25 мг), парацетамолом (1000 мг), а также имеет преимущество в эффективности по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (500–1000 мг) [7, 10].

Назначение ибупрофена для купирования эпизода ГБН и легкого и среднетяжелого приступа мигрени рекомендовано в одной и той же дозе 400 мг, в случае выбора кетопрофена или диклофенака при мигрени необходимы более высокие дозы, чем при ГБН.

Терапевтическая стратегия при купировании эпизода ГБ основана на применении НПВП по требованию, поэтому имеющие безрецептурный статус препараты используются чаще. Помимо фармакологического воздействия, при лечении ГБ важную роль играют поведенческие методы, модификация образа жизни. Необходимо понимать, что режим дозирования НПВП и препаратов других групп должен соответствовать приведенным в инструкции по медицинскому применению, так как превышение длительности применения и рекомендованных доз может служить причиной развития лекарственно-индуцированной ГБ. Информирование пациентов о рациональном использовании препаратов, в том числе отпускаемых без рецепта, является важным фактором успеха терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее распространенными видами ГБ являются мигрень и ГБН. Рациональное фармакологическое купирование ГБ основывается на оценке характера боли и индивидуальных для пациента факторов безопасности, подборе препарата с адекватной интенсивностью анальгетического действия. Основной группой анальгетиков для купирования эпизода ГБ являются НПВП. Комбинированные лекарственные препараты на основе НПВП имеют преимущество перед монопрепаратами в эффективности, но могут создавать дополнительные риски. Результаты отечественного клинического исследования свидетельствуют о том, что комбинация ибупрофена с питофеном и фенпивериния бромидом по сравнению с монопрепаратами ибупрофена имеет преимущество в эффективности при терапии ГБН. Использование лекарственной формы «таблетки, покрытые пленочной оболочкой» позволяет снизить риск прямого влияния компонентов на слизистую желудка. Комбинированный препарат СПАЗГАН НЕО хорошо подходит для нерегулярного кратковременного использования по требованию, так как имеет безрецептурный статус и эффективно купирует ГБ. ▲

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Комплексная терапия спондилоартроза в реабилитации пациентов с дорсопатиями в межприступный период с применением степ-терапии последовательными формами хондроитина сульфата

А.Н. Комаров

АНО «Национальный центр развития технологий социальной поддержки и реабилитации «Доверие», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность и переносимость степ-терапии инъекционным хондропротектором Амбене®Био с последующим переходом на пероральную форму Амбене®Хондро у пациентов со спондилоартрозом различной локализации в стадии обострения в процессе комплексного лечения и реабилитации и оценить эффект последствия.

Материал и методы: в проспективное одноцентровое исследование включили пациентов в возрасте от 40 до 65 лет со спондилоартрозом, преимущественно шейной и поясничной локализации, в стадии обострения. В зависимости от варианта проводимой терапии пациенты были рандомизированы в две группы. В основной группе (n=23) схема лечения помимо стандартной терапии (мелоксикам 7,5 мг/сут 14 дней, при необходимости миорелаксанты) включала инъекции Амбене®Био, курсом 10 инъекций по 2 мл через день. Контрольная группа получала только стандартную лекарственную терапию. Все пациенты обеих групп проходили медицинскую реабилитацию, применяемую при боли в спине. Курс лечения составил 21 день. Для оценки динамики состояния использовали визуальную аналоговую шкалу боли (ВАШ), опросник Освестри, шкалу общего клинического впечатления CGI. Сразу после основного курса лечения пациенты основной группы получали пероральную форму хондроитина сульфата Амбене®Хондро.

Результаты исследования: исходно пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, выраженности боли по ВАШ. В каждой группе была отмечена положительная статистически значимая динамика изученных показателей. На фоне лечения снижение значений ВАШ в основной группе в среднем составило 82%, в контрольной группе — 41%, в целом показатель улучшился у 95,7% и 50% пациентов соответственно. В основной группе снижение оценки состояния по опроснику Освестри составило 69% (41,6 балла), в контрольной группе — 24% (14,3 балла). Через 6 мес. наблюдения отсутствие обострения констатировали у 98% пациентов основной группы.

Выводы: включение препарата Амбене®Био в схему основного лечения пациентов с болью при спондилоартрозе и последующая терапия Амбене®Хондро в рамках комплексной реабилитации и преемственной профилактической терапии позволяют пациентам значительно быстрее возвращаться к активной жизни и предотвращать сезонные обострения спондилоартроза.

Ключевые слова: дорсопатия, спондилоартроз, боль в спине, качество жизни, медицинская и социальная реабилитация, преемственная терапия.

Для цитирования: Комаров А.Н. Комплексная терапия спондилоартроза в реабилитации пациентов с дорсопатиями в межприступный период с применением степ-терапии последовательными формами хондроитина сульфата. РМЖ. 2022;5:21–24.

ABSTRACT

Complex therapy of spondyloarthrosis during rehabilitation of patients with dorsopathies in the attack-free interval using step therapy with serial forms of chondroitin sulfate

A.N. Komarov

National Center for the Development of Technologies for Social Support and Rehabilitation "Doverie", Moscow

Aim: to study the efficacy and tolerability of the step therapy with Ambene®Bio, injectable chondroprotective agent, with subsequent crossover to Ambebe®Chondro, peroral form, in patients with acute spondyloarthrosis of various localization during complex treatment and rehabilitation and to evaluate the aftereffect.

Patients and Methods: a prospective single-center study included patients aged 40 to 65 years with acute spondyloarthrosis, mainly of cervical and lumbar localization. Depending on the treatment option, the patients were randomized into two groups. In the main group (n=23), the treatment regimen in addition to standard therapy (meloxicam 7.5 mg/day for 14 days; muscle relaxants if necessary) included Ambene®Bio injections (10 injections, 2 ml, alternate-day). The control group received only standard therapy. All patients of both groups underwent medical rehabilitation for the back pain relief. The treatment course lasted 21 days. The Visual Analog Scale (VAS), the Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire, and the Clinical Global Impressions Scale were used to evaluate the condition trend. After the main treatment course main group received oral chondroitin form — Ambene®Chondro.

Results: initially, the patients were comparable in age, gender, and pain severity according to the VAS. Positive statistically significant trend of the studied indicators was noted in each group. During treatment, the decrease in the VAS values of the main group averaged 82%, of the control group — 41%; in general, the indicator improved in 95.7% and 50% of patients, respectively. In the main group, the decrease in the condition score according to the Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire was 69% (41.6 points), in the control group — 24% (14.3 points). After 6 months of the follow-up, the absence of exacerbation was found in 98% of patients of the main group.

Conclusions: inclusion of Ambene®Bio into the main treatment regimen for patients with spondyloarthrosis and subsequent therapy with Ambebe®Chondro as part of comprehensive rehabilitation and preventive therapy allow patients to revert to the active life much faster and prevent seasonal exacerbations of spondyloarthrosis.

Keywords: dorsopathy, spondyloarthrosis, back pain, life quality, medical and social rehabilitation, step therapy.

For citation: Komarov A.N. Complex therapy of spondyloarthrosis during rehabilitation of patients with dorsopathies in the attack-free interval using step therapy with serial forms of chondroitin sulfate. RMJ. 2022;5:21–24.

ВВЕДЕНИЕ

Количество пациентов с жалобами на нарушение функций опорно-двигательного аппарата и позвоночника растет на протяжении ряда лет. Причины этого — изменение образа жизни и нарушение гигиены движения, в том числе отдыха после нагрузки. В когорту пациентов вливаются молодые и среднего возраста люди, что повышает социальную значимость явления. Развитие современной медицины и общества формирует новые социальные запросы в области качества жизни пациентов и окружающего социума. За последние годы Минздравом России издан ряд документов, регламентирующих деятельность специалистов и учреждений в рамках проведения медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения на современном этапе. Основные принципы оказания данного вида помощи, указанные в этих документах: этапность, комплексность и своевременность, непрерывность, преемственность. С развитием медицинской реабилитации появилась возможность качественно влиять на прогрессирующее нарушение функции и системную составляющую дезадаптации пациентов при спондилоартрозе межпозвоночных суставов при различных патологиях. Применение патогенетически обусловленных последовательных реабилитационных методик и комбинации различных форм выпуска лекарственных препаратов позволяет специалистам успешно бороться с этими социально значимыми заболеваниями.

Потребность в развитии комплексов реабилитации у пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата (ОДА) и позвоночника обусловлена объективными причинами, причем комплексность и безопасность реабилитации имеют ключевое значение. Популяционные когортные исследования показали исключительную важность восстановления работоспособности ОДА и опорной функции позвоночника в реабилитации пациентов с заболеваниями неврологического и ортопедического характера [1, 2].

Цель исследования: изучить эффективность и переносимость степ-терапии инъекционным хондропротектором Амбене®Био с последующим переходом на пероральную форму Амбене®Хондро у пациентов со спондилоартрозом различной локализации в стадии обострения в процессе комплексного лечения и реабилитации и оценить эффект последствий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное одноцентровое исследование были включены пациенты со спондилоартрозом, преимущественно шейной и поясничной локализации.

Критерии включения в исследование: возраст от 40 до 65 лет, установленный диагноз: «Спондилоартроз различной локализации позвоночника, хроническая форма, стадия обострения», интенсивность боли по ВАШ не менее 30 баллов, отсутствие анамнестических указаний на непереносимость компонентов препарата Амбене®Био, мелоксикама и препаратов сопутствующей терапии, желание участвовать в исследовании, способность пациента к адекватному сотрудничеству; письменное информированное согласие на включение в исследование. Таким образом, важными аспектами отбора участников исследования были хроническое течение заболевания у пациентов трудоспособного возраста и явная социальная дезадаптация, требующие скорейшей социальной реабилитации.

Критерии невключения: систематическое применение нестероидных противовоспалительных препаратов менее чем за 1 мес. до включения в программу; органические заболевания нервной системы, психические заболевания; соматические заболевания в стадии декомпенсации;

секвестрированные грыжи и грыжи дисков более 8 мм; выраженная гипермобильность, спондилолистезы более 5 мм; деструктивные изменения в телах позвонков; беременность или лактация; другие состояния, которые делают участие пациента невозможным (по мнению исследователя); специфическая боль в пояснице (боль в связи с онкологическим заболеванием, инфекционная, травматическая, ревматологическая, висцеральная); заболевания желудочно-кишечного тракта; участие в другом клиническом исследовании в течение последних 6 мес.

С учетом жалоб пациентов на выраженный болевой синдром и ограничение жизнедеятельности и их высокой степени мотивированности предлагался двухэтапный подход к реабилитации и возможность наблюдения в течение 6 мес. после окончания реабилитации и приема препаратов для оценки катамнеза.

Все пациенты в начале наблюдения (визит 1) и через 21 день от начала терапии (визит 2) были оценены по объективным валидным шкалам и опросникам: 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли (0–5 мм — отсутствие боли, 5–44 мм — слабая боль, 45–74 мм — умеренная, 75–100 мм — сильная); Шкале общего клинического впечатления (CGI) [3], опроснику Освестри, который является основным инструментом для оценки нарушений жизнедеятельности у пациентов с болями в нижней части спины и включает определение следующих параметров: интенсивность боли, самообслуживание, поднятие предметов, сидение, стояние, сон и другие аспекты жизни [4, 5]. Кроме того, оценивали наличие и выраженность нежелательных явлений, их связь с применяемыми препаратами и методами.

Через 6 мес. от начала наблюдения проводилось телефонное интервью с целью уточнения катамнеза и наличия сезонного обострения.

В зависимости от варианта проводимой терапии пациенты были рандомизированы в две группы. В основной группе схема лечения помимо стандартной терапии (мелоксикам 7,5 мг/сут 14 дней, при необходимости миорелаксанты в дозах, рекомендованных в инструкции) включала инъекции Амбене®Био [6], курсом 10 инъекций по 2 мл через день, сразу после — поддерживающую терапию пероральной формой ХС Амбене®Хондро [7] по 1 капсуле 500 мг 2 р/сут в течение 6 мес. Контрольная группа получала только стандартную лекарственную терапию.

Пациенты обеих групп проходили медицинскую реабилитацию, применяемую при боли в спине и мышечно-тонических вертеброгенных синдромах, включающую в себя индивидуальную лечебную физкультуру не менее 10 сеансов, магнитотерапию, электротерапию и массаж (каждый метод — не менее 5 сеансов). Продолжительность курса лечения в обеих группах составила 21 день.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica. Так как распределение значений показателей, оцененное с помощью критерия Колмогорова — Смирнова, не соответствовало нормальному, для сравнения результатов использовали непараметрические критерии для связанных и несвязанных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование вошло 45 пациентов, из них 23 (16 мужчин) составили основную группу, 22 (10 мужчин) — контрольную группу. Распределение пациентов по полу было сопоставимо (точный тест Фишера, $p=0,136$). Средний

возраст пациентов основной и контрольной групп составил 54 [47,5; 59] года и 55,5 [48,3; 62] года соответственно (U-критерий Манна — Уитни, $p=0,48$).

На момент включения в исследование пациенты были сопоставимы (U-критерий Манна — Уитни, $p=0,237$) по данным клинического осмотра и результатам скрининговых тестов. Интенсивность боли по ВАШ варьировала от 40 до 90 мм, составив в среднем 60 [50; 70] мм. Слабая боль отмечена у 4 (9%) пациентов, умеренная — у 32 (71%), сильная — у 9 (20%).

Интересным оказался эффект «первой дозы» после введения препарата Амбене®Био пациентам основной группы. Этот эффект не являлся изначально исследуемым, не оценивался объективной шкалой и не учитывался при статистической обработке. Однако при катamnестическом обследовании и общении 85% пациентов отметили этот эффект и оценили его как положительный. В течение 3 ч после первой инъекции препарата пациенты ощущали мягкий миорелаксирующий эффект и эффект, который описывали, как «чувство спокойствия». Кроме того, пациенты отмечали улучшение эмоционального состояния и ощущение полноценного отдыха после ночного сна. Эти ощущения были наиболее выраженными после 3–4 инъекций и сохранялись с меньшей выраженностью в течение всего курса лечения. При этом мы не обнаружили признаков аллергических реакций, токсических явлений или психотропного эффекта и расценили этот эффект как положительный, дополнительный и требующий дальнейшего изучения. Пациенты исключительно положительно отнеслись к эффекту «первой дозы», что повысило их приверженность терапии.

По результатам анализа была выявлена более высокая эффективность лечения и реабилитации в основной группе по сравнению с контрольной. В обеих группах пациентов наблюдалось клинически и статистически значимое снижение значений показателя ВАШ между визитами ($p<0,0001$, рис. 1А). В основной группе снижение значений ВАШ в среднем составило 82% (52 пункта шкалы), в контрольной группе — 41% (24 пункта шкалы). В основной группе почти на 50% больше пациентов максимально быстро достигли подпорогового уровня болевого синдрома и максимально выраженное снижение вегетативной реактивности (рис. 2). Этот показатель соотносится с гипотезой «первой дозы», что, однако, требует дополнительного изучения. В основной группе показатель улучшился у 95,7%, в контрольной — у 50% пациентов.

Исходно средняя оценка по опроснику Освестри в целом по группам составила 60 [40; 70] баллов, причем выявлено статистически значимое различие между группами (тест Краскела — Уоллиса, $p=0,033$). Анализ показал, что в обеих группах пациентов наблюдалось статистически значимое снижение значений между визитами ($p<0,0001$, рис. 1В). В основной группе снижение оценки состояния по опроснику Освестри составило 69% (41,6 балла), в контрольной группе — 24% (14,3 балла). Подомненная оценка выявила существенную положительную динамику в социально значимых разделах, таких как самообслуживание, общественная и сексуальная жизнь.

Оценка по опроснику CGI демонстрирует динамику клинических симптомов в процессе курса лечения и реабилитации по каждому клиническому наблюдению (рис. 1С). Исходно группы были сопоставимы по данному показателю ($p=0,0604$), по окончании курса лечения определялось достоверное различие между группами ($p=0,0004$).

По итогам исследования в обеих группах пациентов наблюдалось статистически значимое снижение тяжести

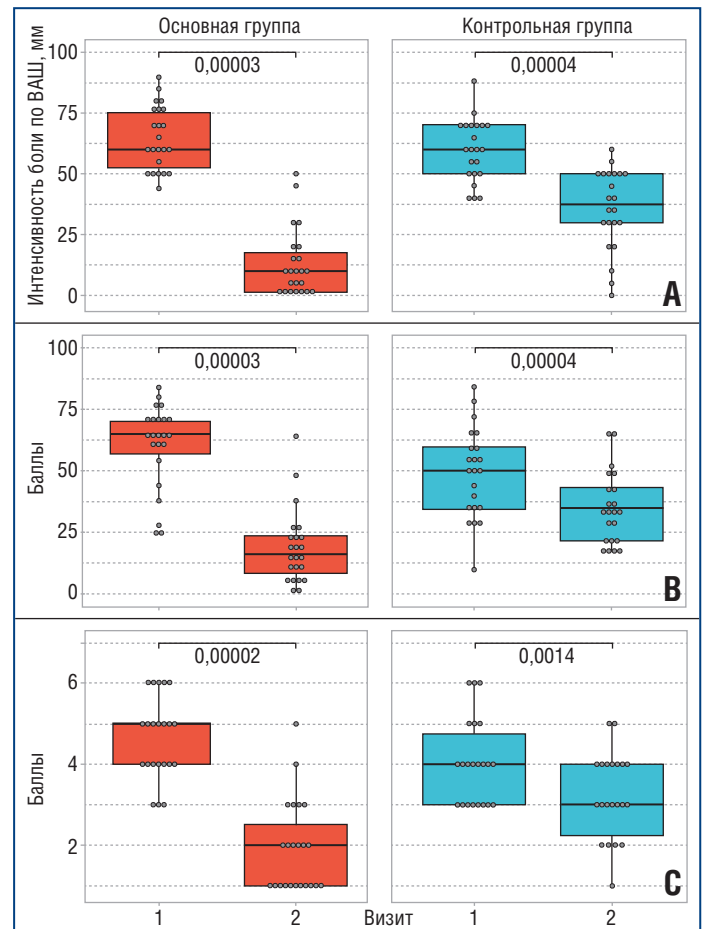


Рис. 1. Значения показателей по ВАШ (А), опроснику Освестри (В) и опроснику CGI (С) исходно и по окончании курса лечения (p -value — парный тест Вилкоксона)

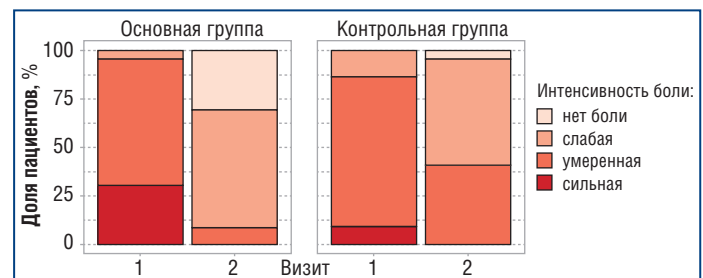


Рис. 2. Распределение пациентов по сгруппированным значениям ВАШ

расстройств по шкале CGI между визитами ($p<0,05$): в основной группе снижение оценки общего клинического впечатления врача по опроснику CGI составило 59% (2,7 балла), в контрольной группе — 20% (0,86 балла). Важно, что в основной группе снижение тяжести расстройств наблюдалось у 100% пациентов против 63,6% в контрольной группе (рис. 3).

По окончании основной фазы исследования индекс эффективности в основной группе показал приоритетность комплексного подхода к реабилитации пациентов с применением внутримышечного введения препарата Амбене®Био по предложенной методике, интегрированного в индивидуальную программу реабилитации (см. таблицу).

В рамках объективного обследования пациентов в обеих группах сравнения цели были достигнуты практически в полном объеме. У всех пациентов уменьшилась выраженность болевого синдрома и появилась возможность работать

и организовывать личную жизнь. Тяжелых нежелательных явлений и побочных эффектов, потребовавших отмены лечения, ни у одного пациента не выявлено. В целом у 18 (78,3%) и 12 (54,5%) пациентов основной и контрольной групп соответственно побочные эффекты отсутствовали, у 4 (17,4%) и 7 (31,8%) соответственно — не оказывали существенного влияния на функциональный статус, у 1 (4,3%) и 3 (13,6%) соответственно — существенно влияли на функциональный статус.

По окончании основного курса лечения, с учетом анамнеза заболевания, наличия неконтролируемых факторов риска, пациентам основной группы был предложен вариант динамического наблюдения и продолжения реабилитационной программы в течение последующих 6 мес. с переходом на пероральную форму ХС из линейки Амбене — Амбене®Хондро. Эта форма препарата была введена в лекарственный оборот относительно недавно и успешно прошла испытания по изучению эффективности и безопасности. Препарат Амбене®Хондро в капсулах является пероральной формой ХС, схема приема: по 1 капсуле (500 мг) 2 раза в день. Приоритетная продолжительность приема 6 мес. Причем оптимальный эффект, по нашему мнению, возможен при последовательном приеме после применения парентеральной формы. Эта схема позволяет максимально полно контролировать боль и симптомы, обусловленные воспалением, а также формировать структурно-модифицирующую тактику в отношении суставов компрометированных отделов позвоночника и других опорных единиц.

Важно отметить, что степ-терапия различными формами ХС линейки Амбене (сначала — инъекционной (Амбене®Био), затем — пероральной (Амбене®Хондро)) и их умелое использование позволяют улучшить микроциркуляцию хряща и синовиальной оболочки и получить анаболический эффект.

Линейка Амбене выпускается в виде форм как для перорального (Хондро), так и парентерального (Био) применения. Внутримышечное или внутрисуставное введение препарата кратно увеличивает биодоступность ХС, что повышает эффективность терапии и патогенетическую значимость, снижает активность протеолитических ферментов, стимулирует обмен хрящевой ткани, задерживает развитие дегенеративных процессов. Для того, чтобы поддержать и приумножить структурно-модифицирующий и симптом-модифицирующий эффекты, обоснован переход на пероральную форму Амбене®Хондро. При пероральном приеме препарат быстро адсорбируется из ЖКТ, при этом в системный кровоток попадают преимущественно низкомолекулярные дериваты до 90% от принятой дозы. Терапевтический эффект сохраняется до 5 мес. в зависимости от стадии, активности и локализации патологического процесса. Амбене®Хондро безопасен у коморбидных пациентов, а также у пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки, что особенно важно учитывать при назначении медикаментозной терапии. Капсульная форма удобна для длительного курсового приема, имеет долгий срок хранения (до 3 лет) в стандартных условиях.

Таким образом, пациенты после комплексной метаболической и медицинской реабилитации имели возможность получить поддерживающее симптом-модифицирующее и структурно-восстанавливающее лечение для профилактики боли в спине и сезонного суставного синдрома. В 98% случаев обострения отсутствовали, пациенты продолжили вести активный образ жизни. В контрольной группе обострения зафиксированы в 63,6% наблюдений.

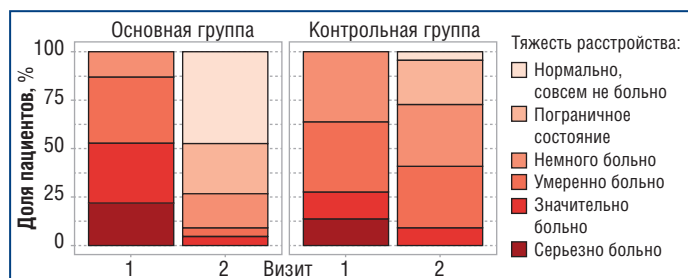


Рис. 3. Распределение пациентов по сгруппированным значениям параметра CGI в группах.

$p < 0,0001$ (тест Хяпкка) в обеих группах между визитами

Таблица. Распределение пациентов по группам в соответствии с терапевтическим эффектом

Терапевтический эффект	Основная группа	Контрольная группа
Значительное улучшение, ремиссия почти всех симптомов	17 (74%)	4 (18%)
Умеренное улучшение, частичная ремиссия симптомов	5 (22%)	6 (27%)
Незначительное улучшение, которое не меняет состояние больного	1 (4%)	8 (36%)
Без эффекта или ухудшение	0	4 (18%)

Примечание. $p = 0,0002$ (точный тест Фишера).

Выводы

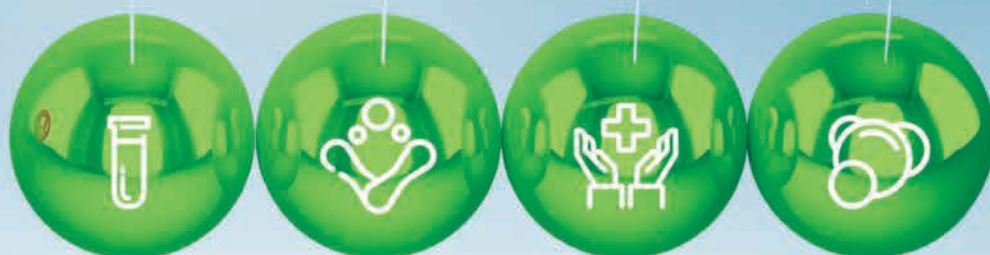
1. Быстрый и полный эффект реабилитации вследствие комплексного подхода к лечению подкреплялся в основной группе субъективным эффектом «первой дозы», требующим дополнительного изучения и объективизации.
2. По первичному показателю эффективности — изменению оценки интенсивности боли по ВАШ между первым визитом и окончанием основного курса лечения в основной группе, получавшей препарат Амбене®Био, была получена более выраженная динамика — показатель улучшился у 95,7% пациентов, в то время как в контрольной группе — у 50%. Эффективность снижения интенсивности боли по ВАШ в основной группе статистически значимо выше, чем в контрольной.
3. Продолжение патогенетически обоснованной межсезонной терапии пероральной формой Амбене®Хондро обеспечило безрецидивное течение заболевания за 6 мес. наблюдения.
4. Включение препарата Амбене®Био в схему основного лечения пациентов с болью при спондилоартрозе и последующая терапия Амбене®Хондро в рамках комплексной реабилитации и преемственной профилактической терапии позволяют пациентам значительно быстрее возвращаться к активной жизни и предотвращать сезонные обострения спондилоартроза.
5. Линейка препаратов Амбене — это новый подход к лечению заболеваний суставов и позвоночника. За счет комплексного полипатогенетического действия Амбене®Био обеспечивает быстрое начало и направленное действие, Амбене®Хондро создает достаточную концентрацию для длительного структурно-модифицирующего действия. ▲

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

АМБЕНЕ® БИО

БЫСТРЫЙ ЗАПУСК ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



КОРОТКИЙ КУРС 10 ИНЪЕКЦИЙ¹

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ 6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ²



ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)¹



ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО
ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА²



**СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ –**
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ
ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА²



ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО
ВЕСА (300-600 ДА)²

Препарат АМБЕНЕ®БИО, ЛП-004183, дата регистрационного удостоверения 19.08.2020.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ®БИО. Для способа применения: по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций по 1 инъекции через день в течение 20 дней.

2. Данилов А.Б., Лиля А.М., Феклистов А.Ю. Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз). РМЖ. 2021;7:74-78.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106
тел. +7 (495) 640-25-28 www.promo-med.ru

Реклама

Внеклеточная ДНК и сердечно-сосудистые заболевания

К.м.н. А.М. Алиева¹, профессор Н.В. Теплова¹, к.м.н. В.А. Кисляков¹, к.м.н. Р.К. Валиев², профессор А.М. Рахаев³, М.Н. Сарыев², Э.Т. Гасанова¹, профессор И.Г. Никитин¹

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

³ФКУ «ГБ МСЭ по Кабардино-Балкарской Республике» Минтруда России, Нальчик

РЕЗЮМЕ

Измерение биологических маркеров произвело революцию в диагностике и контроле за эффективностью лечения пациентов с заболеваниями сердца. Наиболее широко используемыми современными биомаркерами являются натрийуретические пептиды и сердечные тропонины. Было выявлено и множество других маркеров, но лишь немногие из них нашли применение в реальной клинической практике. Представленный нами обзор посвящен внеклеточной ДНК (cell-free DNA, cfDNA) и ее роли при сердечно-сосудистой патологии. Внеклеточная ДНК представляет собой фрагментированную двуцепочечную ДНК, которая свободно циркулирует во внеклеточных жидкостях организма (плазме, сыворотке, моче, спинномозговой жидкости и слюне). В нормальных физиологических условиях уровень cfDNA увеличивается при физических нагрузках и у лиц пожилого возраста. Установлено, что cfDNA находится во внеклеточных жидкостях в виде микропузырьков, микрочастиц, апоптотических телец, экзосом, гистоновых комплексов и виртосом. Были определены показатели cfDNA у здоровых доноров — 10–100 нг/мл (10^3 – 10^4 геномных эквивалентов в 1 мл). Высокие уровни cfDNA по сравнению с контрольными показателями однозначно говорят о наличии в организме патологического процесса. Проведенные клинические исследования показали увеличение уровней cfDNA при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Необходимо дальнейшее изучение роли cfDNA, в том числе клинические исследования, для определения диагностической и прогностической значимости данного маркера.

Ключевые слова: cfDNA, внеклеточная ДНК, биомаркеры, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда.

Для цитирования: Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А. и др. Внеклеточная ДНК и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ. 2022;5:26–29.

ABSTRACT

Cell-free DNA and cardiovascular diseases

A.M. Aliyeva¹, N.V. Teplova¹, V.A. Kislyakov¹, R.K. Valiev², A.M. Rakhaev³, M.N. Saryev², E.T. Gasanova¹, I.G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow

³Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic of the Ministry of Labor and Social Protection of Russian Federation, Nalchik

The measurement of biological markers has revolutionized the diagnosis and monitoring of the treatment efficacy of patients with heart disease. Currently, the most widely used biomarkers are natriuretic peptides and cardiac troponins. Many other markers have been identified, however, only a few of them were applied in real clinical practice. This review is devoted to cell-free DNA (cfDNA) and its role in cardiovascular pathology. Cell-free DNA is a fragmented double-stranded DNA that circulates freely in extracellular body fluids (plasma, serum, urine, cerebrospinal fluid and saliva). Under normal physiological conditions, cfDNA level increases during physical exertion and in the elderly patients. cfDNA has been found in extracellular fluids in the form of microbubbles, microparticles, apoptotic bodies, exosomes, histone complexes and virtosomes. The following cfDNA indices were determined in healthy donors: 10 – 100 ng/mL (10^3 – 10^4 genome equivalents in 1 ml). High levels of cfDNA versus the control group indices clearly indicate the pathological process in the body. Clinical studies have shown an increase in cfDNA levels in various cardiovascular diseases. Of particular interest, there is a need to conduct further study concerning cfDNA role, as well as future clinical trials to determine the diagnostic and prognostic significance of this marker.

Keywords: cfDNA, cell-free DNA, biomarkers, cardiovascular diseases, hypertension, myocardial infarction.

For citation: Aliyeva A.M., Teplova N.V., Kislyakov V.A. et al. Cell-free DNA and cardiovascular diseases. RMJ. 2022;5:26–29.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти во всем мире [1]. Выявление традиционных факторов риска, таких как возраст, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и курение, улучшило первичную профилактику ССЗ [2]. Однако общая смертность от ССЗ продолжает расти [1]. Из-

мерение биологических маркеров произвело революцию в диагностике и контроле за эффективностью лечения пациентов с заболеваниями сердца. Наиболее широко используемыми современными биомаркерами являются натрийуретические пептиды и сердечные тропонины. Было выявлено и множество других маркеров, но лишь немногие из них нашли применение в реальной клинической практике [3, 4].

Представленный нами обзор посвящен внеклеточной ДНК (cell-free DNA, cfDNA) и ее роли при сердечно-сосудистой патологии. Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Рассматривались статьи зарубежных и отечественных авторов. Поиск проводился по следующим ключевым словам: внеклеточная дезоксирибонуклеиновая кислота, биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, extracellular deoxyribonucleic acid, biological markers, cardiovascular disease. Обзор включает исследования, опубликованные преимущественно за последние 10 лет, а также отдельные ранее изданные основополагающие работы.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ cfDNA

Внеклеточная ДНК представляет собой фрагментированную двухцепочечную ДНК, которая свободно циркулирует во внеклеточных жидкостях организма (плазме, сыворотке, моче, спинномозговой жидкости и слюне) [5]. В физиологических условиях уровень cfDNA увеличивается при физических нагрузках и у лиц пожилого возраста [6]. Установлено, что cfDNA находится во внеклеточных жидкостях в виде микропузырьков, микрочастиц, апоптотических телец, экзосом, гистоновых комплексов и виртосом [7]. Были определены показатели cfDNA у здоровых доноров — 10–100 нг/мл (10^3 – 10^4 геномных эквивалентов в 1 мл) [8]. Высокие уровни cfDNA по сравнению с контрольными показателями однозначно говорят о наличии в организме патологического процесса [7, 8]. У здоровых людей источниками cfDNA в плазме являются предшественники красных кровяных клеток (30%), лейкоциты (всего 55%), эндотелиоциты (9%), клетки паренхимы печени (1%), нейроны (1%) и другие (4%) [7]. Термин "cfDNA" включает в себя весь спектр циркулирующих фрагментов DNA. Входящие в пул cfDNA молекулы различаются по источникам, механизмам образования, длине фрагментов, формам циркуляции и модификациям (изменениям в химической структуре cfDNA) [9].

Впервые cfDNA была признана многообещающим биологическим маркером при формировании концепции «жидкой биопсии» в области онкологии [10]. С тех пор многочисленные исследования были посвящены роли cfDNA при различных патологических состояниях. Однако многие аспекты процессов, связанных с cfDNA, например ее происхождение, еще предстоит определить [5, 6].

К семейству cfDNA, вероятно, относятся клеточная и митохондриальная DNA (из соматических и раковых клеток, подвергшихся апоптозу и некрозу), DNA из эритробластов, ядра которых энуклеируются на этапе дифференцировки в красные кровяные тельца, DNA из лимфоцитов в процессе их апоптотической гибели после стимуляции, эмбриональная DNA, вирусная и бактериальная DNA [11]. Митохондриальная DNA играет решающую роль в повреждении сердечных клеток — она является молекулярным фрагментом, ассоциированным с повреждениями (damage-associated molecular patterns, DAMPs) [12].

Существует несколько мнений по поводу происхождения cfDNA. Основные из них — это образование пула cfDNA в результате гибели клеток (теория «клеточной гибели путем апоптоза и/или некроза»), активная секреция клетками (теория «метаболической DNA») и нетоз (NETosis, neutrophil extracellular traps) (протрузия

крупных фрагментов DNA через мембрану нейтрофилов с образованием так называемого «облака» DNA вокруг лейкоцита, последующим отщеплением фрагментов DNA и их высвобождением в циркулирующий кровотоки в результате воздействия нуклеаз) [5, 6]. Была ли cfDNA образована в результате апоптоза или некроза, можно определить по размеру фрагментов DNA. DNA, высвобождаемая при апоптозе, при участии эндонуклеаз первоначально расщепляется на большие фрагменты размером 50–300 тыс. пар нуклеотидов (т.п.н.) с последующей деградацией на более мелкие фрагменты (180–200 пар нуклеотидов (п.н.)) [5, 6]. В отличие от запрограммированной гибели клеток, для некроза характерна высокомолекулярная cfDNA (~ 10000 п.н.) [13]. Апоптотические и некротические тела с фрагментированными клеточными органеллами и DNA удаляются посредством фагоцитоза [14]. Однако нарушение клиренса может вызвать накопление cfDNA и впоследствии привести к аутовоспалительному ответу [15, 16].

Исследования показали увеличение уровней cfDNA при различных ССЗ (см. рисунок) [5–8].

При АГ, инфаркте миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН) из поврежденной ткани высвобождается cfDNA в результате распада клеток и последующего выброса содержимого мертвых клеток в кровотоки. В зависимости от особенностей гибели клеток (апоптоза или некроза) обнаруживаются более мелкие или более крупные фрагменты cfDNA. Активное высвобождение из живых клеток приводит к активации иммунных клеток и повышению уровня цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ (MMPs).



Рисунок. Схематическое изображение участия cfDNA в патогенезе ССЗ [6]

Повышение уровней cfDNA у пациентов с АГ

Было показано, что неконтролируемая АГ является независимым детерминантом повышенного уровня cfDNA [17, 18]. Предполагается тесная связь между воспалением и АГ, однако вопрос о том, является воспаление причиной или следствием повышения АД, все еще остается открытым [19–21]. Выявлено, что повышенные уровни cfDNA связаны со множеством факторов, включая усиление системного воспаления, повышенный уровень холестерина и триглицеридов, а также более высокое систолическое АД и пульсовое давление [18]. При АГ ткани и органы подвергаются длительному воздействию повреждающих факторов, таких как окислительный стресс, воспаление и повышенный уровень ангиотензина II (Ang II) [22]. Важным результатом воспаления, вызванного Ang II, является усиленное образование активных форм кислорода в сосудах [23, 24]. Как следствие окислительного стресса, происходит повреждение геномной DNA, что вносит вклад в общий пул cfDNA и приводит к активации сигнального пути толл-подобных рецепторов (TLR) с последующей дисфункцией сосудов и повышением АД [25, 26].

Было продемонстрировано, что у пациентов с АГ и СД повышенный уровень cfDNA указывает на возможную связь со снижением эластичности артерий [18, 27]. Описано, что у женщин в постменопаузе, не применяющих заместительную гормональную терапию, увеличение уровней cfDNA указывает на жесткость артерий (более высокий индекс жесткости, модуль упругости Юнга и более низкая податливость сонной артерии), системное воспаление (повышенный уровень С-реактивного белка, интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α (TNF- α), нарушение метаболизма глюкозы и повышенное АД [18].

Повышение уровней cfDNA при ИМ и СН

У пациентов с ИМ уровень cfDNA увеличивается до 50 раз по сравнению со здоровыми людьми [28–31]. Уровень cfDNA значительно повышается у больных с ИМ в первые 2 ч после начала болей в груди по сравнению со здоровыми людьми (AUC ROC (площадь под кривой ошибок) 0,8117, $p < 0,001$) [28]. После чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) показатели cfDNA возвращаются к исходному уровню через 1–2 дня, в то время как концентрация тропонина остается повышенной [28]. D. Antonatos et al. [31] показали, что уровни cfDNA значительно выше у пациентов с острым ИМ, чем в контрольной группе, и являются предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

В плазме крови пациентов с ИМ cfDNA коррелирует с хорошо известными маркерами некроза, такими как тропонин, креатинфосфокиназа (КФК), а также с фракцией выброса левого желудочка [28, 32–34]. Сильная корреляция между уровнями cfDNA и маркерами некроза может указывать на то, что количество высвобождаемой cfDNA зависит от тяжести повреждения миокарда. Интересно, что уровни сердечной cfDNA были повышены у пациентов с ИМ с нормальными (< 200 мкг/л) показателями КФК, что свидетельствует о большей их чувствительности [28]. Сравнение концентраций тропонина и cfDNA в 57 образцах крови пациентов с ИМ продемонстрировало сильную взаимосвязь между этими биомаркерами ($p < 0,0001$) [28].

A. Shimony et al. [32] измерили концентрации cfDNA, тропонина Т и СК одновременно у 16 пациентов с острым ИМ без подъема сегмента ST при поступлении в стационар и еще в 3 временных точках. Контрольную группу состави-

ли 47 здоровых добровольцев. Пиковые уровни cfDNA оказались значительно выше у больных по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$) и коррелировали с пиковыми уровнями КФК и тропонина Т ($r = 0,79$, $p < 0,001$; $r = 0,65$, $p = 0,006$ соответственно).

В исследовании L. Wang et al. [35] оценивали уровни ядерной и митохондриальной DNA у 25 пациентов с острым ИМ, 25 лиц без ИМ из группы контроля (с риском развития ИМ) и 20 здоровых добровольцев. Концентрации ядерной и митохондриальной DNA были значительно выше в группе острого ИМ в 1-й день госпитализации по сравнению с контрольной группой без ИМ (ядерная: $0,4948 \pm 0,0830$ нг/мкл против $0,2047 \pm 0,0222$ нг/мкл, $p < 0,05$; митохондриальная: $3,754 \pm 0,384$ нг/мкл против $1,851 \pm 0,3483$ нг/мкл, $p < 0,05$) и здоровых лиц (ядерная: $0,4948 \pm 0,0830$ нг/мкл против $0,1683 \pm 0,0254$ нг/мкл, $p = 0,001$; митохондриальная: $3,754 \pm 0,384$ нг/мкл против $0,1517 \pm 0,0924$ нг/мкл, $p < 0,05$) и снизились вскоре после проведения ЧКВ.

J. Xie et al. [29] оценивали показатели cfDNA у 130 пациентов с ССЗ, а также у 30 здоровых добровольцев. Из 130 пациентов у 100 был диагностирован острый ИМ. Средняя концентрация cfDNA у больных с острым ИМ была в 5 раз выше в начале заболевания по сравнению со здоровыми людьми. Содержание cfDNA у больных острым ИМ также было выше, чем у других пациентов с заболеваниями сердца.

T. Yokokawa et al. [36] провели исследование, посвященное изучению cfDNA при СН (32 пациента с СН и 28 пациентов контрольной группы). Общие уровни cfDNA не различались между группами ($p = 0,343$). Бисульфитно-цифровая полимеразная цепная реакция с использованием метилированного локуса FAM101A продемонстрировала, что специфическая для кардиомиоцитов cfDNA была значительно повышена у пациентов с СН по сравнению с группой контроля (медиана 0,99 (межквартильный интервал 0,77–1,98) против 0 (0–0,91); $p = 0,003$). Уровни cfDNA значительно различались у пациентов с СН и лиц из контрольной группы (AUC 0,716; $p = 0,003$); положительно коррелировали с концентрацией тропонина I ($r = 0,438$; $p = 0,003$), но не с уровнем мозгового натрийуретического пептида ($r = 0,275$; $p = 0,058$).

S. Zangwill et al. [37] обследовали пациентов, подвергшихся трансплантации сердца. Образцы крови брали в 3 временных точках в течение 10 дней после трансплантации. Пациенты, которые умерли в 1-й год, имели повышенные уровни cfDNA в течение 7 дней после операции.

J. Fujihara et al. [38] продемонстрировали, что концентрации cfDNA у пациентов с ИМ и стенокардией напряжения были значительно выше, чем у здоровых лиц. Электрофорез на микрочипах cfDNA плазмы выявил 1 фрагмент (150–200 п.н.) у нескольких здоровых добровольцев из контрольной группы и 3 фрагмента (150–200, 300–400 и 500–600 п.н.) во всех образцах у кардиологических пациентов. Более того, соотношение cfDNA 150–200 / 500–600 п.н. было значительно более распространено у лиц с ИМ, чем у лиц с другими заболеваниями сердца. Кроме того, наблюдалась положительная корреляция между активностью фермента дезоксирибонуклеазы I (ДНКазы I), участвующей в процессе двуцепочечной ДНК, и концентрацией cfDNA. Эти результаты предполагают, что cfDNA плазмы у пациентов с заболеваниями сердца связана с апоптозом; соотношение 150–200 / 500–600 п.н. для cfDNA может быть новым диагностическим лабораторным индикатором ИМ.

J. Scott et al. [39] провели проспективное слепое обсервационное исследование, включившее 87 пациентов, перенесших трансплантацию сердца. Авторы показали, что уровни cfDNA более 50 нг/мл были связаны с повышенной смертностью ($p=0,01$, AUC 0,93, чувствительность 0,44, специфичность 0,97) и инфекционными осложнениями ($p<0,005$, AUC 0,68, чувствительность 0,45, специфичность 0,96).

НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ССЗ

Поиск новых биологических маркеров, изучение их патофизиологической роли и изменения их уровня под действием различных вариантов лечения позволяют глубже понять патогенетические аспекты развития и течения ССЗ [3]. Все больше находят свое применение в реальной клинической практике новые биомаркеры [40–43], такие как:

- ♦ фактор роста фибробластов-23;
- ♦ фактор роста фибробластов-15;
- ♦ адреномедуллин;
- ♦ маркер фиброза галектин-3;
- ♦ стимулирующий фактор роста ST2;
- ♦ хемокин CX3CL1 (фракталктин);
- ♦ суррогатный маркер вазопрессина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По современным данным, уровень описанного в нашем обзоре биологического маркера cfDNA повышается при различных ССЗ. Для идентификации новых биологических маркеров ССЗ используются современные технологии. Следующим закономерным шагом, вероятнее всего, станет создание мультимаркерной модели. Конечно, для этого потребуется совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Благодаря их использованию возможно не только обнаружение новых биологических маркеров, но и прогресс в лечении ССЗ. Необходимо дальнейшее изучение роли cfDNA, в том числе клинические исследования, для определения диагностической и прогностической значимости данного маркера.

Литература

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1958–1959.
2. Shi M., Tang R., Huang F. et al. Cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes: Early evaluation, risk factors and possible relation with cardiac autoimmunity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(6):e3423. DOI: 10.1002/dmrr.3423.
3. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(5 (43)):333–345. [Aliева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Archive of Internal Medicine*. 2018;8(5 (43)):333–345 (in Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
4. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522–526. [Aliева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522–526 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.2.00606.
5. Devaux Y. Cardiomyocyte-Specific Cell-Free DNA as a Heart Failure Biomarker? *Can J Cardiol*. 2020;36(6):807–808. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.10.025.
6. Polina I.A., Ilatovskaya D.V., DeLeon-Pennell K.Y. Cell free DNA as a diagnostic and prognostic marker for cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2020; 503:145–150. DOI: 10.1016/j.cca.2020.01.013.
7. Peters D.L., Pretorius P.J. Origin, translocation and destination of extracellular occurring DNA—a new paradigm in genetic behaviour. *Clin Chim Acta*. 2011;412(11–12):806–811. DOI: 10.1016/j.cca.2011.01.026.

8. Козлов В.А. Свободная внеклеточная ДНК в норме и при патологии. *Медицинская иммунология*. 2013;15(5):399–412. [Kozlov V.A. Free extracellular DNA in normal state and under pathological conditions. *Medical immunology*. 2013;15(5):399–412 (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2013-5-399-412.
9. Филев А.Д., Писарев В.М. Внеклеточная ДНК в медицине неотложных состояний. Неотложная медицинская помощь. *Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2020;9(1):96–107. [Filev A.D., Pisarev V.M. Extracellular DNA in Emergency Medicine. *Russian Sklifosovsky journal of emergency medical care*. 2020;9(1):96–107 (in Russ.)]. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-96-107.
10. Stroun M., Anker P., Lyautey J. et al. Isolation and characterization of DNA from the plasma of cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987;23(6):707–712. DOI: 10.1016/0277-5379(87)90266-5.
11. Moss J., Magenheimer J., Neiman D. et al. Comprehensive human cell-type methylation atlas reveals origins of circulating cell-free DNA in health and disease. *Nat Commun*. 2018;9(1):5068. DOI: 10.1038/s41467-018-07466-6.
12. Wu B., Ni H., Li J. et al. The Impact of Circulating Mitochondrial DNA on Cardiomyocyte Apoptosis and Myocardial Injury After TLR4 Activation in Experimental Autoimmune Myocarditis. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(2):713–728. DOI: 10.1159/000477889.
13. Sherwood K., Weimer E.T. Characteristics, properties, and potential applications of circulating cell-free dna in clinical diagnostics: a focus on transplantation. *J Immunol Methods*. 2018;463:27–38. DOI: 10.1016/j.jim.2018.09.011.
14. DeLeon-Pennell K.Y., Tian Y., Zhang B. et al. CD36 Is a Matrix Metalloproteinase-9 Substrate That Stimulates Neutrophil Apoptosis and Removal During Cardiac Remodeling. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(1):14–25. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001249.
15. Duvvuri B., Lood C. Cell-Free DNA as a Biomarker in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:502. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00502.
16. Tan E.M., Schur P.H., Carr R.L., Kunkel H.G. Deoxyribonucleic acid (DNA) and antibodies to DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1966;45(11):1732–1740. DOI: 10.1172/JCI105479.
17. Jeong D.W., Moon J.Y., Choi Y.W. et al. Effect of blood pressure and glycemic control on the plasma cell-free DNA in hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract*. 2015;34(4):201–206. DOI: 10.1016/j.krcp.2015.09.002.
18. Jylhava J., Lehtimaki T., Jula A. et al. Circulating cell-free DNA is associated with cardiometabolic risk factors: The Health 2000 Survey. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):268–271. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.022.
19. McCarthy C., Gouloupoulou S., Wenceslau C. et al. Toll-like receptors and damage-associated molecular patterns: novel links between inflammation and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(2):H184–H196. DOI: 10.1152/ajpheart.00328.2013.
20. Tanase D., Gosav E., Radu S. et al. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? *Int J Hypertens*. 2019;2019:3159283. DOI: 10.1155/2019/3159283.
21. Dinh Q.N., Drummond G.R., Sobey C.G., Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int*. 2014;2014:406960. DOI: 10.1155/2014/406960.
22. Loperena R., Harrison D.G. Oxidative Stress and Hypertensive Diseases. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):169–193. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.004.
23. Wassmann S., Laufs U., Bäumer A.T. et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*. 2001;37(6):1450–1457. DOI: 10.1161/01.hyp.37.6.1450.
24. Sturza A., Leisegang M.S., Babelova A. et al. Monoamine oxidases are mediators of endothelial dysfunction in the mouse aorta. *Hypertension*. 2013;62(1):140–146. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01314.
25. Ermakov A.V., Konkova M.S., Kostyuk S.V. et al. Oxidized extracellular DNA as a stress signal in human cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:649747. DOI: 10.1155/2013/649747.
26. McCarthy C.G., Wenceslau C.F., Gouloupoulou S. et al. Circulating mitochondrial DNA and Toll-like receptor 9 are associated with vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res*. 2015;107(1):119–130. DOI: 10.1093/cvr/cvv137.
27. Jeong D.W., Moon J.Y., Choi Y.W. et al. Effect of blood pressure and glycemic control on the plasma cell-free DNA in hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract*. 2015;34(4):201–206. DOI: 10.1016/j.krcp.2015.09.002.
28. Zemmour H., Planer D., Magenheimer J. et al. Non-invasive detection of human cardiomyocyte death using methylation patterns of circulating DNA. *Nat Commun*. 2018;9(1):1443. DOI: 10.1038/s41467-018-03961-y.
29. Xie J., Yang J., Hu P. Correlations of Circulating Cell-Free DNA With Clinical Manifestations in Acute Myocardial Infarction. *Am J Med Sci*. 2018;356(2):121–129. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.04.007.
30. Zinkova A., Brynychova I., Svacina A. et al. Cell-free DNA from human plasma and serum differs in content of telomeric sequences and its ability to promote immune response. *Sci Rep*. 2017;7(1):2591. DOI: 10.1038/s41598-017-02905-8.
31. Antonatos D., Patsilina S., Spanodimos S. et al. Cell-free DNA levels as a prognostic marker in acute myocardial infarction. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1075:278–281. DOI: 10.1196/annals.1368.037.
32. Shimony A., Zahger D., Gilutz H. et al. Cell free DNA detected by a novel method in acute ST-elevation myocardial infarction patients. *Acute Card Care*. 2010;12(3):109–111. DOI: 10.3109/17482941.2010.513732.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия: как разорвать порочный круг?

К.м.н. Е.Ю. Эбзеева¹, В.А. Де¹, Л.И. Ни², Е.В. Соколова², д.м.н. А.В. Араблинский^{1,3}, профессор О.Д. Остроумова^{1,4}

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва

³ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва

⁴ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой прогрессирующее поражение почек, чаще встречается у пожилых людей, женщин, пациентов с сахарным диабетом (СД) и/или артериальной гипертензией (АГ). В настоящее время ХБП признана одной из ведущих причин смерти во всем мире. Еще одной медико-социальной проблемой является АГ, выступающая важнейшим фактором сердечно-сосудистого риска во всем мире и одной из главных причин развития ХБП. Большая распространенность и коморбидность ХБП и АГ, а также неблагоприятный прогноз определяют необходимость эффективной профилактики и лечения этих состояний. Использование при лечении ХБП подходов к нефропротекции позволяет существенно улучшить прогноз как у больных с факторами риска развития почечной дисфункции, так и у пациентов с уже имеющимся заболеванием почек. Согласно современным рекомендациям по лечению АГ пациентам с АГ высокого риска, в том числе и с позиций нефропротекции, показана комбинированная терапия препаратами из двух групп, предпочтительно в одной таблетке. В статье представлены данные, подтверждающие эффективность фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, фиксированная комбинация, рамиприл, амлодипин.

Для цитирования: Эбзеева Е.Ю., Де В.А., Ни Л.И. и др. Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия: как разорвать порочный круг? РМЖ. 2022;5:30–34.

ABSTRACT

Chronic kidney disease and hypertension: how to break the vicious circle?

E.Yu. Ebzeeva¹, V.A. De¹, L.I. Ni², E.V. Sokolova², A.V. Arablinskiy^{1,3}, O.D. Ostroumova^{1,4}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

²Central Clinical Hospital "RZD-Medicsina", Moscow

³S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Chronic kidney disease (CKD) is a progressive renal damage, more common in the elderly, women, in patients with diabetes mellitus (DM) and /or hypertension (H). Currently, CKD is recognized as one of the leading causes of fatal outcome worldwide. Another medical and social problem is hypertension (H), which is the most important factor of cardiovascular risk worldwide and one of the main causes of the CKD occurrence. The high prevalence and comorbidity of CKD and H, as well as a dismal prognosis determine the need for effective prevention and treatment of these conditions. The use of nephroprotection methods in the treatment of patients with CKD can significantly improve the prognosis both in patients with risk factors of renal dysfunction and in patients with pre-existing renal disease. According to modern recommendations for the treatment of H, combination therapy with drugs of two groups (preferably in one tablet) is indicated for high-risk patients with H (including from the standpoint of nephroprotection). The article presents data confirming the efficacy of a fixed combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a dihydropyridine calcium channel blocker.

Keywords: chronic kidney disease, hypertension, antihypertensive drugs, fixed combination, ramipril, amlodipine.

For citation: Ebzeeva E.Yu., De V.A., Ni L.I. et al. Chronic kidney disease and hypertension: how to break the vicious circle? RMJ. 2022;5:30–34.

ВВЕДЕНИЕ

Как свидетельствуют данные метаанализа крупных когортных исследований, глобальная распространенность хронической болезни почек (ХБП) в общей популяции составляет в среднем 13,4% [1], а показатель смертности для всех возрастных групп, связанный с ХБП, увеличился на 41,5% в период с 1990 г. по 2017 г. [2, 3]. Если в 1990 г. ХБП была 36-й ведущей причиной смертности,

то к 2013 г. она стала 19-й основной причиной «потерянных лет жизни» (рассчитывается на основе числа смертей, связанных с ХБП, и ожидаемой продолжительности жизни лиц из различных возрастных групп на момент их смерти), а в 2017 г. — 12-й. Приведенные данные свидетельствуют о постоянном росте частоты этого заболевания, предполагается, что к 2040 г. оно станет 5-й среди причин «потерянных лет жизни» [4–6].

В РФ распространенность ХБП составляет около 16% у лиц молодого и среднего возраста и 36% у лиц старше 60 лет [1]. Среди них число пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ) ежегодно увеличивается на 10,8% [1]. Важно отметить, что средний возраст пациентов на ЗПТ составляет 47 лет, а 5-летняя выживаемость пациентов — около 35%. При этом обеспеченность населения гемодиализом в 2,5–7,0 раз ниже, чем в странах Евросоюза, и в 12 раз ниже, чем в США [1].

Одной из основных причин развития и повышения распространенности ХБП является артериальная гипертензия (АГ), выявляемая у 30–45% взрослого населения [7, 8]. Частота встречаемости АГ у женщин составляет около 40%, у мужчин достигает 47% [9]. Заболевание имеет сопряженность с возрастом, у лиц старше 60 лет оно выявляется чаще, примерно в 60% случаев [1]. Согласно прогнозам, к 2025 г. количество больных АГ увеличится до 1,5 млрд [10]. Повышение систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. сопровождается увеличением риска смертности и инвалидности на 70%. Поражение органов-мишеней, в том числе почек, на фоне АГ усугубляет риски развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [7]. Нарушение функционального состояния почек или появление раннего маркера почечного повреждения — микроальбуминурии (МАУ) является прогностически неблагоприятным фактором как сердечно-сосудистой смертности, так и развития нефатальных осложнений [11–13]. При этом у 20% больных АГ выявляется хроническая почечная недостаточность (ХПН) различной степени тяжести, о чем свидетельствуют, в частности, данные регистра NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [14, 15]. Терминальная почечная недостаточность (ТПН) как следствие поражения почек при АГ занимает 2-е место среди причин, приведших к ЗПТ в США, и 3-е — в Японии [16].

С другой стороны, у пациентов с ХБП распространенность и заболеваемость сердечно-сосудистой патологией значительно выше в сравнении с общей популяцией, что объясняется такими метаболическими и гемодинамическими сдвигами на фоне почечной дисфункции, как развитие альбуминурии/протеинурии, системного воспалительного процесса, оксидативного стресса, анемии [1]. Снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ (рСКФ), ниже 60 мл/мин/1,73 м² сопровождается развитием гиперурикемии, белково-энергетической недостаточности, электролитных нарушений и вторичного гиперпаратиреоза [17]. Не исключается прогностическая значимость новых факторов риска развития экстраренальных осложнений: фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor, FGF-23) и белка alpha-Klotho, влияющих на процессы кальцификации сосудов и оксидативный стресс [17], в пользу чего свидетельствует более высокий риск смерти от ССО при ХБП 5-й стадии.

Вышеуказанные факты свидетельствуют о многогранном, двунаправленном характере взаимоотношений почек и сердечно-сосудистой системы, лежащих в основе кардиоренального континуума. Для своевременного принятия мер по предупреждению развития и прогрессирования почечной патологии и профилактике ССО необходима ранняя диагностика поражения почек с выявлением признаков почечного повреждения на начальных стадиях.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК КАК ОДИН ИЗ ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ФАКТОРОВ РИСКА ССО

Одними из ранних маркеров ХБП являются повышение уровня альбуминурии и/или снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², отражающие субклиническое повреждение почек, в частности у пациентов с АГ.

Разделение ХБП на стадии по рСКФ определяет возможность ранней диагностики почечной патологии до развития гиперазотемии. В зависимости от снижения рСКФ и уровня альбуминурии выделяют 5 стадий ХБП. Начальные нарушения функции почек соответствуют 1-й стадии ХБП, ТПН и ЗПТ — 5-й. Следует указать, что классификация на стадии включает и прогностические особенности пациентов с ХБП, что лежит в основе выделения 3а и 3б стадий. Прогноз в подгруппе 3а стадии (рСКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м²) определяется высоким риском ССО, а при 3б стадии (рСКФ от 44 до 30 мл/мин/1,73 м²), кроме того, и рисками развития ТПН [17].

Согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний) свидетельством прогрессирования ХБП является снижение рСКФ на 25% и более от исходного уровня или снижение рСКФ более чем на 5 мл/мин/1,73 м² в год [18, 19]. Также стадия определяет выраженность метаболических нарушений и тактику ведения больных [1].

Определение МАУ имеет большое прогностическое значение, поскольку альбуминурия является самостоятельным предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [20, 21].

Повышенное соотношение альбумин мочи / креатинин мочи сопряжено с рисками развития нефатального инсульта, инфаркта миокарда, смерти от ССО [22]. Ряд исследований демонстрируют корреляционную взаимосвязь между смертностью и показателями альбумин / креатинин в моче $> 3,9$ мг/ммоль у мужчин и $> 7,5$ мг/ммоль у женщин [23]. Увеличение соотношения альбумин мочи / креатинин мочи на каждые 0,4 мг/ммоль выше нормы ассоциируется с повышением риска ССО на 5,9% по результатам исследования Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) [24]. МАУ также является независимым предиктором развития гипертрофии миокарда левого желудочка, атеросклеротического поражения коронарных сосудов [25, 26].

Таким образом, для выявления ХБП, в частности у пациентов с АГ, и определения прогноза рекомендуется количественная оценка альбуминурии и/или протеинурии путем определения экскреции альбумина и протеина в суточной моче. Альтернативой является определение их концентрации и уровня креатинина в утренней порции мочи, с последующим определением соотношения альбумин мочи / креатинин мочи (или общий белок мочи / креатинин мочи), что является «золотым стандартом». Пороговое значение МАУ соответствует уровню 30 мг/г [7, 27].

Согласно рекомендациям Минздрава России по ХБП [1] с целью раннего выявления ХБП у лиц с факторами риска развития ХБП врачам всех специальностей рекомендуется проводить исследования альбуминурии/протеинурии и рСКФ не реже 1 раза в 2 года. Всем пациентам с АГ, согласно современным клиническим рекомендациям по АГ у взрослых [7], оценка факторов риска и поражения органов-мишеней в рамках диспансерного наблюдения должна проводиться не реже чем 1 раз в год.

ЦЕЛЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АД у ПАЦИЕНТОВ с ХБП

Лечение пациентов с ХБП С1–С5, целью которого является замедление темпов прогрессирования почечной дисфункции, предупреждение развития ТПН и улучшение прогноза, включает этиологическое и патогенетическое направления. Для оптимизации лечения и улучшения прогноза тактика ведения определяется выраженностью почечной дисфункции. Также важной стратегией лечения пациентов с ХБП является кардиопротекция в связи с сопряженностью риска ССО с выраженностью почечных нарушений.

С учетом того, что АГ является одной из основных причин поражения почек и прогрессирования почечной патологии, неудивительно, что адекватный контроль АД замедляет развитие ХБП [7].

В различных национальных и международных руководствах по лечению АГ приводятся отличающиеся друг от друга целевые уровни АД. Так, в актуальных отечественных клинических рекомендациях по АГ у взрослых (год утверждения 2020-й) [7] всем пациентам с АГ в качестве первого целевого уровня рекомендуют снижать АД до значений <140/90 мм рт. ст., а при условии хорошей переносимости при отсутствии ХБП у лиц моложе 65 лет — до целевого уровня 130/80 мм рт. ст. или ниже, что связано с доказанным улучшением прогноза. В отношении пациентов с АГ (без поражения почек) и моложе 65 лет доказанное улучшение прогноза ассоциировано с уровнем САД 120–130 мм рт. ст. [7]. Целевые значения уровня диастолического АД (ДАД) для всех пациентов с АГ, вне зависимости от различных факторов, соответствуют 70–79 мм рт. ст. [7].

В российских клинических рекомендациях по ХБП (2021 г.) целевой уровень АД определяется стадией ХБП и уровнем альбуминурии: у пациентов с ХБП и повышенным или высоким уровнем альбуминурии (<300 мг/сут или <300 мг/г) и АГ в качестве целевого уровня рекомендуется САД 130–139 мм рт. ст. [1]. Данные метаанализа 18 РКИ (15 924 пациента с ХБП) свидетельствуют о статистически значимом снижении смертности от всех причин на фоне снижения САД на 16 мм рт. ст. (с 148 до 132 мм рт. ст.) [1].

С целью замедления темпов прогрессирования ХБП и риска развития ТПН у пациентов с ХБП С1–С5 и альбуминурией очень высокого или нефротического уровня (≥ 300 мг/сут или ≥ 300 мг/г) или при наличии стойкой протеинурии (общий белок мочи ≥ 500 мг/сут или ≥ 500 мг/г) и АГ рекомендовано снижение САД до 120–130 мм рт. ст. и ДАД ≤ 80 мм рт. ст. (при отсутствии противопоказаний) [1]. Длительное поддержание АД на уровне 125/75 мм рт. ст. (медиана >14 лет) сопровождалось снижением риска развития ТПН (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64–0,92) у лиц с протеинурией, что делает обоснованными более низкие целевые уровни АД у этой категории с целью нефропротекции [1].

В 2021 г. вышли новые клинические практические рекомендации KDIGO [28], в которых принципиально важным обновлением, в сравнении с руководством KDIGO 2012 г. [29], является целевой уровень САД <120 мм рт. ст. для взрослых пациентов с АГ и ХБП додиализных стадий. В отношении ДАД эксперты KDIGO считают целесообразным целевой уровень ДАД до <80 мм рт. ст. у молодых пациентов с ХБП и пациентов с изолированной диастолической АГ. По мнению экспертов, преимущества интенсивного снижения АД (<120 мм рт. ст.) более очевидны у пациентов с ХБП без СД. Основанием для нового целевого уровня послужили результаты исследования Systolic Blood

Pressure Intervention (SPRINT) [30], свидетельствующие о кардиопротективных и церебропротективных (влияние на когнитивные функции) эффектах более низких целевых уровней АД. По результатам этого исследования, снижение САД <120 мм рт. ст. (в сравнении с САД <140 мм рт. ст.) сопровождается уменьшением риска ССО на 25%, а смертности от всех причин — на 27% [30]. Наряду с этим в руководстве подчеркивается, что снижение САД <120 мм рт. ст. может быть потенциально опасным у пациентов с выраженным снижением рСКФ, исходно низким уровнем ДАД (например, <50 мм рт. ст.), выраженным стенозом сонных артерий, симптоматической постуральной гипотензией, наличием сопутствующей ишемической болезни сердца [28].

ЛЕЧЕНИЕ АГ и ХБП: КАК ОБЕСПЕЧИТЬ ЕГО ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

В современных международных и отечественных клинических рекомендациях по АГ у взрослых [7, 31] при сочетании АГ и ХБП в качестве основной группы лекарственных препаратов для лечения АГ указаны блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Также международный консенсус экспертов рекомендует применение иАПФ с целью вторичной профилактики всем пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском [32].

Как правило, иАПФ и БРА столь же эффективны, как и другие антигипертензивные препараты, но имеют дополнительные кардиопротективные преимущества у пациентов с сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда в анамнезе и при наличии СД. Кроме того, как иАПФ, так и БРА оказывают нефропротективное действие, поскольку они обладают антипротеинурическим эффектом. В рекомендациях по лечению АГ в этой связи указано, что блокаторы РААС более эффективно уменьшают альбуминурию, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны больным АГ с МАУ или протеинурией (уровень доказанности самый высокий — IA) [7].

В российских рекомендациях подчеркивается, что всем пациентам с ХБП С3–С5, вне зависимости от наличия АГ и в отсутствие противопоказаний, предпочтительно назначение иАПФ или БРА для эффективного снижения протеинурии и рисков прогрессирования почечной патологии (нефропротекции), сердечно-сосудистых событий (кардиопротекции) и смерти от всех причин [1, 7].

Метаанализ 119 РКИ (n=64 768) продемонстрировал выраженные преимущества терапии иАПФ или БРА у пациентов с ХБП (в основном додиализные стадии) в плане снижения темпов прогрессирования ХБП до ТПН, ССО и смерти от всех причин в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов, при этом эффективность лечения не зависела от степени АГ, уровня альбуминурии, снижения рСКФ и наличия СД [1], но антипротеинурический эффект оказался дозозависимым.

Среди препаратов класса иАПФ рядом клинико-фармакологических преимуществ обладает рамиприл. Он является пролекарством, характеризуется высокой липофильностью и, вследствие повышенного сродства к тканевой АПФ, оказывает выраженное органопротективное действие [33]. Благодаря длительному периоду полувыведения (8–14 ч) рамиприл обладает высокой активностью и большой продолжительностью действия (24 ч). Так, по резуль-

татам исследования PRISMA I (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis), антигипертензивный эффект рамиприла развивается через 1–2 ч после приема и сохраняется в течение суток. При этом сохраняющийся хороший антигипертензивный эффект в утренние и предутренние часы имеет важное прогностическое значение с учетом сопряженности этого времени суток с более высоким риском развития инсультов и инфарктов [34].

Рамиприл является препаратом первого выбора и для лечения пациентов с ХБП. Значительно снижая общее периферическое сопротивление сосудов, рамиприл практически не влияет на почечный кровоток. Отсутствие у него сульфгидрильной группы исключает нефротоксические побочные эффекты [33]. Эффективность рамиприла при ХБП подтверждена в ряде клинических исследований. Так, результаты субисследования MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation) [35], проведенного в рамках крупного исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation; 3577 пациентов с СД, средний возраст 65,4 года), демонстрируют снижение относительного риска кардиоваскулярной смерти / нефатального инсульта / нефатального инфаркта миокарда на 25% и уменьшение относительного риска смерти от всех причин на 24% на фоне приема рамиприла по сравнению с плацебо. При этом в группе рамиприла частота повышения соотношения альбумин мочи / креатинин мочи также была статистически значимо ниже, что предупреждало развитие протеинурии. Данное исследование подтверждает высокую эффективность рамиприла у пациентов с СД, особенно при наличии МАУ.

Следует указать, что лечение рамиприлом на 34% снижает вероятность развития СД, который, в свою очередь, является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП [24, 36].

Цель другого клинического исследования REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy; 352 больных с хроническими недиабетическими заболеваниями почек с протеинурией более 1 г/сут) [37] заключалась в оценке влияния рамиприла на уровень протеинурии у этих пациентов и способности препарата воздействовать на развитие и прогрессирование заболевания. Согласно поставленной цели были определены и соответствующие конечные контрольные точки: изменение (снижение) скорости гломерулярной фильтрации и период до проявления конечной стадии почечной недостаточности. Результаты данного исследования продемонстрировали статистически значимое уменьшение выраженности протеинурии и замедление темпов прогрессирования ХБП на фоне терапии рамиприлом по сравнению с плацебо. При этом чем выше была степень исходной протеинурии, тем более выражен был нефропротективный эффект рамиприла. Частота наступления терминальной ХБП в группе рамиприла была почти в 2 раза ниже, риск развития конечной стадии почечной недостаточности удалось снизить на 58% [37]. Последующее 3-летнее наблюдение за этими пациентами после завершения исследования REIN выявило увеличение протеинурии на 15% и развитие ХПН у 30% больных в группе плацебо, в то время как в группе рамиприла отмечалось дальнейшее снижение уровня протеинурии на 13% ($p=0,003$) [38].

Исследование REIN показало, что у пациентов с недиабетической ХБП применение рамиприла приводит к двукратному снижению темпов прогрессирования ХБП по сравнению с группой плацебо. Примечательно, что наи-

более выраженный эффект рамиприла достигался при высоких исходных уровнях протеинурии [37].

Антипротеинурический эффект малых доз рамиприла подтвержден также в исследовании ATLANTIS (Ace-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects) у пациентов с диабетической нефропатией на фоне СД 1 типа и МАУ [39].

В России хорошо известен препарат рамиприла Хартил® (EGIS Pharmaceuticals, PLC, Венгрия), биоэквивалентность и терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату которого были показаны в ряде исследований. Так, в частности, терапевтическая эквивалентность доказана в открытом рандомизированном перекрестном сравнительном исследовании у больных с АГ 1–2-й степени и высоким сердечно-сосудистым риском [40].

Современные клинические рекомендации по АГ у взрослых с целью оптимизации лечения всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД < 150/90 мм рт. ст., пациентов ≥ 80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендуют комбинацию антигипертензивных препаратов. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор РААС (иАПФ или БРА) и дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов (БКК) или диуретик [7].

Результаты исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension; сравнивалась эффективность двух фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов (иАПФ / тиазидный диуретик гидрохлоротиазид и иАПФ / дигидропиридиновый БКК амлодипин) в отношении снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий) [41] продемонстрировали большую эффективность ФК иАПФ/амлодипин. Так, прием ФК иАПФ/амлодипин сопровождался снижением риска прогрессирования ХБП на 48% и сердечно-сосудистой смерти на 38% по сравнению с ФК иАПФ/гидрохлоротиазид.

На основании современных рекомендаций по АГ именно применение ФК антигипертензивных препаратов является приоритетной стратегией уже со старта лечения [7]. Такая комбинация позволяет исключить возможность нерационального сочетания антигипертензивных препаратов, уменьшает вероятность развития побочных эффектов. Сочетание в одной таблетке нескольких антигипертензивных лекарственных средств с разными механизмами действия обуславливает более эффективное снижение АД и позволяет достигнуть целевого уровня АД в большем проценте случаев. Поэтому так называемая «стратегия одной таблетки» позволяет существенно улучшить приверженность пациента лечению.

В Российской Федерации ФК иАПФ рамиприла с дигидропиридиновым БКК амлодипином выпускается в виде препарата Эгипрес® (EGIS, Венгрия). Данная ФК представлена в 4 вариантах сочетания доз: амлодипин 5 мг / рамиприл 5 мг, амлодипин 5 мг / рамиприл 10 мг, амлодипин 10 мг / рамиприл 5 мг, амлодипин 10 мг / рамиприл 10 мг, что позволяет подобрать индивидуальную схему антигипертензивной терапии широкому кругу пациентов.

Эффективность и безопасность данной ФК в условиях реальной клинической практики подтверждены результатами специального исследования RAMONA (Ramipril és Amlodipin kombináció vényomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkó zással Nem járó Adatgyűjtése) [42].

Первичной конечной точкой этого открытого проспективного многоцентрового исследования была оценка эффективности препарата у пациентов с исходным уровнем АД $157,5/91,3 \pm 9,6/7,6$ мм рт. ст., у которых не был достигнут целевой уровень АД на фоне предшествующей антигипертензивной терапии, период наблюдения в исследовании RAMONA составил 4 мес. [42]. Вторичной конечной точкой исследования была оценка влияния ФК амлодипин/рампиприл на метаболические показатели и приверженность пациентов лечению.

В исследовании приняли участие 9169 пациентов, 6423 из них выполнили протокол исследования [42], в том числе 194 пациента с ХБП. Средний возраст пациентов с ХБП составил $68,52 \pm 1,84$ года, среди них было 109 (56,2%) мужчин. При поражении почек у 71 (5,6%) пациента определялся повышенный уровень сывороточного креатинина, у 117 (9,2%) — МАУ, у 106 (8,3%) — снижение рСКФ (<60 мл/мин/1,73 м²). Пациентам была назначена ФК амлодипин/рампиприл 5/5, 5/10, 10/5 или 10/10 мг, возможна была титрация дозы в зависимости от уровня АД в течение периода наблюдения. У пациентов с ХБП на фоне терапии ФК амлодипин/рампиприл удалось достичь целевых уровней АД к концу 4-го месяца лечения в 52,1% случаев (первичная конечная точка). АД снизилось с $158,04/90,46 \pm 9,97/8,30$ до $130,40/78,59 \pm 7,56/5,75$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), что отражает снижение на $27,64/11,87$ мм рт. ст. к началу 4-го месяца лечения. Через 4 мес. терапии наблюдалось статистически значимое увеличение рСКФ ($p < 0,05$) и уменьшение уровня мочевой кислоты ($p < 0,0001$). Показатель рСКФ статистически значимо увеличился с $46,3 \pm 16,49$ до $49,0 \pm 19,58$ мл/мин/1,73 м². Гиперурикемия статистически значимо снизилась с $360,20 \pm 94,98$ мкмоль/л в начале терапии до $349,70 \pm 97,58$ мкмоль/л к концу периода наблюдения. Переносимость терапии ФК амлодипин/рампиприл у пациентов с ХБП была хорошей, нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, не отмечалось. Эти результаты позволяют сделать вывод о нефропротективном потенциале данной ФК и рекомендовать ее для лечения больных с АГ и ХБП [45].

В целом на фоне применения препарата к концу периода наблюдения целевой уровень АД был достигнут у 69,8% больных СД и АГ, при этом только 37,5% больных требовалось назначение ФК в максимальных дозах обоих компонентов (10/10 мг). За период наблюдения САД снизилось в среднем на 28 мм рт. ст., а ДАД — на 12 мм рт. ст. Снижение АД сопровождалось статистически значимым уменьшением частоты сердечных сокращений (с $78,0 \pm 8,4$ в 1 мин (1-й визит) до $72,9 \pm 6,02$ в 1 мин (заключительный 3-й визит через 4 нед.) на $5,1 \pm 7,51$ в 1 мин ($p < 0,0001$) [42].

Результаты исследования подтвердили эффективное гипотензивное действие различных доз препарата Эгипрес® у пациентов, относящихся к категории больных высокого сердечно-сосудистого риска. При этом терапия ФК амлодипин/рампиприл продемонстрировала хорошую переносимость и положительное влияние на углеводный и липидный обмен. Так, в ходе исследования отмечено статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение уровня общего холестерина с $5,30 \pm 1,13$ до $5,10 \pm 0,83$ ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (исходно $3,13 \pm 0,93$ ммоль/л, через 4 мес. $2,98 \pm 0,93$ ммоль/л) и повышение уровня липопротеинов высокой плотности с $1,32 \pm 0,55$ до $1,46 \pm 0,61$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Положительное влияние на углеводный обмен выразилось в статистически значимом ($p < 0,0001$) снижении уровня глюкозы натощак: с $6,11 \pm 1,71$ до $5,93 \pm 1,34$ ммоль/л. Необходимо отметить, что АГ, гипергликемия, гиперлипидемия и гиперурикемия являющиеся самостоятельными факторами, повреждающими почки и способствующими развитию ХБП. Модификация всех этих факторов риска на фоне приема ФК амлодипин/рампиприл свидетельствует о выраженном органопротективном эффекте препарата [42].

Таким образом, результаты исследования RAMONA продемонстрировали патогенетически обусловленную целесообразность назначения ФК амлодипин/рампиприл для лечения широкого круга больных, в том числе пациентов с АГ и ХБП, АГ и метаболическим синдромом. Данная ФК антигипертензивных препаратов обладает высокой эффективностью, благоприятным профилем безопасности и является препаратом первого выбора при лечении больных высокого риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание АГ и ХБП у пациентов определяет высокий риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Пациентам с высоким риском осложнений в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов для достижения целевого уровня АД и улучшения прогноза, предпочтительно в одной таблетке. Первыми препаратами выбора являются блокаторы РААС, в том числе иАПФ, обладающие доказанными антигипертензивным и нефропротективным эффектами. В качестве второго препарата, с учетом доказанных преимуществ, показано использование БКК. ФК блокатор РААС / БКК позволяет эффективно контролировать АД, обеспечивая органопротективное действие, что благоприятно сказывается на прогнозе, характеризуясь при этом благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью. ▲

Литература

1. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (дата обращения: 07.04.2022). [Chronic kidney disease (CKD). Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (Electronic resource.) URL: https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (access date: 07.04.2022) (in Russ.)].
2. Kovesdy C.P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7–11. DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
3. Jager K.J., Kovesdy C., Langham R. et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(11):1803–1805. DOI: 10.1093/ndt/gfz174.
4. Murphy D., McCulloch C.E., Lin F. et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):473–481. DOI: 10.7326/M16-0273.
5. Rhee C.M., Kovesdy C.P. Epidemiology: Spotlight on CKD deaths — increasing mortality worldwide. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(4):199–200. DOI: 10.1038/nrneph.2015.25.
6. Foreman K.J., Marquez N., Dolgert A. et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052–2090. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
7. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



АД $\geq 150/90$
мм рт. ст.

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭГИПРЕС®

Регистрационное удостоверение ЛП-002402. Торговое название: ЭГИПРЕС®. Международное непатентованное название: амлодипин + рамиприл. Лекарственная форма: Капсулы, каждая капсула содержит 5 или 10 мг рамиприла, 5 или 10 мг амлодипина в разных соотношениях (5/5, 5/10, 10/5, 10/10) 30 капсул в упаковке. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор + блокатор «медленных» кальциевых каналов). **Способ применения и дозы:** По 1 капсуле 1 раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Доза препарата Эгипрес подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: рамиприла и амлодипина у пациентов с АГ. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия амлодипином и рамиприлом в дозах, как в комбинации). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Ангioneвротический отек в анамнезе, в том числе и связанный с предыдущей терапией ингибиторами АПФ. Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипертония или нестабильная гемодинамика. Острая стадия инфаркта миокарда. Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана. Беременность и период грудного вскармливания. Первичный гиперальдостеронизм. Висцеральная почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин), шок. Обструктивный процесс, затрудняющий выброс крови из левого желудочка. Гемодиализ, гемодиализация, нефропатия. Одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин) и пациентов с сахарным диабетом. Алопеция пилоротрипов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности). Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых – пчел, ос. Возраст до 18 лет. **Побочное действие:** Со стороны ССС: периферические отеки (подкожные и стоп), ощущение сердцебиения, чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, ощущение «легкости» в голове, ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость; Со стороны дыхательной системы: «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка; Со стороны пищеварительной системы: боль в брюшной полости, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, жажда, воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота; Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: кожная сыпь, в частности, макулопапулезная; Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: мышечные судороги, миалгия; Со стороны обмена веществ, питания и лабораторных показателей: повышение содержания калия в крови; **Общие нарушения:** боли в груди, чувство усталости. **Код АТХ:** C09BB04

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата

EGP_ADV_dec2021 Реклама

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС» 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13. Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, <https://ru.egis.health/>



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Современные методы лечения гипофосфатазии

К.м.н. А.В. Витебская, А.Л. Кунгурцева

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — орфанное наследственное заболевание, обусловленное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ТНСЩФ) вследствие мутации гена *ALPL*, проявляющееся рахитоподобными костными деформациями, выпадением зубов, мышечной слабостью и младенческими судорогами. Тяжесть ГФФ варьибельна, в зависимости от возраста манифестации различают перинатальную, инфантильную, детскую и взрослую формы. В предыдущие годы лечение было чисто симптоматическим, однако в настоящее время применяется метод патогенетической терапии — заместительная ферментная терапия асфотазой альфа (АА). Это единственный метод патогенетической терапии, ее эффективность и безопасность доказаны в клинических исследованиях. Альтернативные методы лечения включают применение терипаратида и моноклональных антител к склеростину, проводятся доклинические исследования генной терапии. Терапия бисфосфонатами при ГФФ противопоказана. Лечение АА может быть рекомендовано пациентам с подтвержденным диагнозом ГФФ при наличии скелетных проявлений и дебютом в детстве. Разработаны отдельные показания для назначения АА при взрослой форме ГФФ. Эффективность заместительной терапии АА оценивается по улучшению клинических и рентгенологических проявлений ГФФ. Наблюдение пациентов с ГФФ включает лабораторные и инструментальные исследования для оценки эффективности терапии и поиска эктопических кальцинов. Пациенту с ГФФ требуются консультации врачей — членов мультидисциплинарной команды специалистов.

Ключевые слова: гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, асфотаза альфа, заместительная терапия, патогенетическая терапия, мультидисциплинарный подход.

Для цитирования: Витебская А.В., Кунгурцева А.Л. Современные методы лечения гипофосфатазии. РМЖ. 2022;5:36–39.

ABSTRACT

Modern methods of hypophosphatasia treatment

A.V. Vitebskaya, A.L. Kungurtseva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Hypophosphatasia (HPP) is an orphan inherited disease caused by a deficiency of tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP) due to mutation in the *ALPL* gene, manifested by rickets-like bone deformities, tooth loss, muscle weakness and febrile seizures. The severity of HPP is variable: depending on the age of manifestation, there are perinatal, infantile, child and adult forms. In previous years, the treatment was purely symptomatic. However, currently, there is the only method of pathogenetic therapy — asfotase alfa (AA) enzyme replacement therapy, which efficacy and safety have been proven in clinical studies. There are also alternative treatment methods including the use of teriparatide and monoclonal antibodies to sclerostin, preclinical studies of gene therapy are being conducted. Bisphosphonate therapy in HPP is contraindicated. Treatment with AA may be recommended for patients with a confirmed diagnosis of HPP in the presence of skeletal manifestations and child onset. Individual indications have been developed for the administration of AA in the adult form of HPP. The efficacy of AA enzyme replacement therapy is assessed by improving the clinical and radiological manifestations of HPP. The follow-up of patients with HPP includes laboratory and instrumental studies to evaluate the efficacy of therapy and search for ectopic calcifications. A patient with HPP needs consultation by a multidisciplinary specialist.

Keywords: hypophosphatasia, alkaline phosphatase, asfotase alfa, replacement therapy, pathogenetic therapy, multidisciplinary approach.

For citation: Vitebskaya A.V., Kungurtseva A.L. Modern methods of hypophosphatasia treatment. RMJ. 2022;5:36–39.

ВВЕДЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — наследственное заболевание, обусловленное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ТНСЩФ) вследствие мутации гена *ALPL* [1].

Впервые ГФФ была описана канадским врачом J.C. Rathbun в 1948 г. [2]. Заболевание относится к группе орфанных. Распространенность тяжелых форм, манифестирующих в детском возрасте, варьирует от 1:100 000 в Канаде [3] до 1:300 000 в Европе [4]. Наибольшая распространенность ГФФ зарегистрирована среди меннонитов, проживающих в канадской провинции Манитоба (летальная ГФФ у 1:25 000 новорожденных), в этой популяции каждый 25-й является носителем мутантного гена [5]. Счи-

тается, что менее тяжелая взрослая форма ГФФ встречается примерно в 50 раз чаще тяжелых форм — от 1:3100 до 1:508 в разных странах Европы [4, 6, 7].

В основе патогенеза ГФФ лежит дефицит ТНСЩФ. Существует 4 изофермента щелочной фосфатазы (ЩФ) (кишечная, плацентарная, герминативных клеток и тканенеспецифическая). ТНСЩФ обнаруживается преимущественно в костях, печени и почках. Благодаря этому ферменту, расположенному на внешней поверхности клеточной мембраны, происходит гидролиз фосфатов. При ГФФ снижение активности ТНСЩФ приводит к накоплению во внеклеточной жидкости пирофосфата, пиридоксаль-5'-фосфата и фосфоэтанолamina. Повышение во внеклеточной жид-

кости соотношения пирофосфат / неорганический фосфат подавляет минерализацию костной ткани. Гипоминаризация клинически проявляется рахитоподобными костными изменениями, выпадением зубов и мышечной слабостью. Еще одно проявление ГФФ — младенческие судороги, обусловленные нарушением дефосфорилирования внеклеточного пиридоксальфосфата (формы витамина В₆) [8, 9].

Тяжесть заболевания крайне вариабельна. У младенцев и детей младшего возраста клинические признаки включают скелетные, респираторные и неврологические осложнения, в то время как для взрослых типичны рецидивирующие, плохо заживающие переломы, мышечная слабость и артропатия [3, 7, 9].

Классификация ГФФ основана на возрасте появления первых симптомов заболевания. Выделяют 4 клинические формы ГФФ: перинатальную (летальную), инфантильную, детскую и взрослую. Перинатальная форма диагностируется внутриутробно (при ультразвуковом исследовании) или непосредственно при рождении, инфантильная форма — с первых дней после рождения до 6 мес. жизни, детская форма — от 6 мес. до 18 лет, взрослая форма — после 18 лет. Также выделяют одонтогипофосфатазию, для которой характерна преждевременная потеря молочных или постоянных зубов при отсутствии других симптомов заболевания [1, 10].

Тяжелые клинические формы (перинатальная и инфантильная) обычно имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, относительно легкие формы могут быть как аутосомно-рецессивными, так и доминантными. В последние годы основное направление исследований — выявление наиболее распространенных мутаций и изучение корреляции фенотип/генотип [7, 11]. Выявление такой связи, как считается, помогло бы в прогнозировании тяжести течения ГФФ. Однако при популяционных исследованиях была продемонстрирована выраженная вариабельность фенотипов при одинаковом генотипе, что предполагает наличие модифицирующих факторов [12].

В РФ на 2020 г. в медицинской литературе было описано 16 случаев гипофосфатазии у детей (3 случая — перинатальная форма, 4 — инфантильная, 9 — детская) [13].

Подходы к лечению ГФФ

Лечение до появления заместительной ферментной терапии

С момента описания ГФФ начался поиск оптимальной схемы лечения заболевания. До появления заместительной ферментной терапии лечение ГФФ было чисто симптоматическим. Некоторые из этих методов терапии сохранили свою актуальность. Например, новорожденным с ГФФ часто требуется респираторная поддержка, при необходимости проводится искусственная вентиляция легких. При развитии В₆-зависимых судорог могут назначаться противосудорожные препараты и пиридоксин [8, 9, 14].

При умеренной гиперкальциемии в прошлом рекомендовалось уменьшать потребление кальция с пищей, а при выраженной гиперкальциемии использовали диуретики, глюкокортикостероиды и кальцитонин [15]. При назначении заместительной терапии витамином D рекомендуется избегать больших доз, чтобы предотвратить чрезмерное всасывание кальция и фосфатов [10, 16].

В наиболее тяжелых случаях используется питание через зонд для улучшения набора веса. Для предотвращения

или минимизации потери зубов детей рекомендуется обучать строгой гигиене полости рта, а у взрослых при одонтогипофосфатазии используют зубные имплантаты [1, 9, 10, 16, 17].

При переломах, особенно длительно незаживающих, используют гипсование и интрамедуллярный остеосинтез. По результатам исследования, изучавшего исходы лечения переломов при ГФФ, в настоящее время рекомендуется при любых переломах и псевдопереломах, в том числе бессимптомных, применять внутрикостные конструкции, позволяющие распределять нагрузку, например интрамедуллярные штифты [9, 16, 17].

Наряду с симптоматическим лечением ГФФ проводился поиск патогенетической терапии этого заболевания. В обзоре литературы, опубликованном в 1957 г., упоминаются безуспешные попытки лечения ГФФ с использованием витамина С, экстракта щитовидной железы, тестостерона, гормона роста, тиамин, цитрата и бенемида. Отдельное внимание уделено применению высоких доз витамина D, что первоначально давало хорошие результаты, но в дальнейшем у пациентов отмечалась выраженная гиперкальциемия. Также приводится клинический пример применения кортизона, на фоне чего отмечалась значимая, по мнению исследователей, минерализация костной ткани [3].

В литературе описаны 2 случая пересадки костного мозга детям с инфантильной формой ГФФ, отмечено улучшение состояния пациентов, в том числе при оценке через несколько лет [18, 19].

ЗАПРЕТ ПРИМЕНЕНИЯ БИСФОСФОНАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ГФФ

В 2012 г. была опубликована статья, в которой было представлено описание пациента с ГФФ и атипичными переломами, развившимися на фоне терапии бисфосфонатами. Это положило конец применению данной группы препаратов при ГФФ, так как бисфосфонаты являются синтетическими аналогами неорганического пирофосфата, ингибирующего минерализацию костной ткани. Помимо прямого подавления минерализации бисфосфонаты также связывают кальций и магний, тем самым подавляя остаточную активность ТНСЦФ [20].

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Попытки заместительной терапии ТНСЦФ предпринимались с 1980-х годов. В первом описанном клиническом примере введение 6-месячному ребенку сыворотки с высокой концентрацией ТНСЦФ, полученной от пациента с болезнью Педжета, привело к нормализации уровня ЩФ, улучшению контроля концентрации кальция в крови и моче и тенденции к нормализации минерализации трубчатых костей [21]. Однако при еженедельном введении аналогичного препарата в следующих 3 клинических наблюдениях, несмотря на нормализацию уровней ЩФ в крови, улучшения минерализации отмечено не было [22].

Результаты первых успешных исследований заместительной терапии рекомбинантной ТНСЦФ на мышинной модели инфантильной формы ГФФ были опубликованы в 2008 г. Мыши, получавшие подкожные инъекции препарата с рождения, не имели признаков заболевания — поражения костей, зубов и судорожного синдрома не отмечалось [23].

В первом клиническом исследовании человеческой рекомбинантной ТНСЦФ — асфотазы альфа (AA), опубликованном в 2012 г., приняли участие 11 пациентов с перинатальной и инфантильной формами ГФФ. Согласно

протоколу первая инъекция АА вводилась внутривенно, а затем подкожно 3 раза в неделю. Два пациента выбыли из исследования — один в связи с реакцией на введение препарата, второй умер от сепсиса, что не было связано с терапией. У 9 пациентов, продолживших применение препарата до 6 мес., отмечались повышение мышечного тонуса, нормализация минерализации скелета, функции дыхания, психомоторного развития [24].

В 2016 г. опубликованы результаты исследования с участием 12 пациентов 6–12 лет, которые получали лечение АА на протяжении 5 лет. По окончании первых 6 мес. отмечалось значительное улучшение минерализации костей. Продемонстрированы нормализация роста, силы, двигательных функций, ловкости и повышение показателей качества жизни. Все эти эффекты сохранялись на протяжении 5 лет терапии. У большинства также уменьшился болевой синдром. Определялись местные реакции легкой и умеренной степени тяжести, иногда — липогипертрофия. У всех пациентов был низкий титр антител к АА. Не отмечено ни одного случая появления эктопических кальцинатов или резистентности к терапии [25].

В 2016 г. были также опубликованы обобщенные результаты лечения (в среднем 2,7 года) 37 пациентов в рамках двух продолжавшихся на тот момент исследований II фазы по применению АА в сравнении с результатами ретроспективного исследования 48 пациентов с ГФФ, не получавших терапии (исторического контроля). Пациентам подкожно вводили АА в дозе 1 мг/кг в сутки 6 раз в неделю или 2 мг/кг в сутки 3 раза в неделю. Применение АА было ассоциировано с большей выживаемостью пациентов по сравнению с историческим контролем: 95% против 42% в возрасте 1 года и 84% против 27% в возрасте 5 лет соответственно. Среди пациентов, которым требовалась вентиляционная поддержка, в исторической контрольной группе выжило 5% (1/20), а среди получавших АА — 76% (16/21), более того, 75% из них (12/16) не нуждались в респираторной поддержке. Это сопровождалось положительной рентгенологической динамикой, отражавшей улучшение минерализации костной ткани. По результатам исследования были сделаны выводы, что АА способствует минерализации скелета, включая ребра, улучшает дыхательную функцию и повышает выживаемость при перинатальной и инфантильной формах ГФФ [26].

В 2019 г. опубликованы аналогичные положительные результаты исследования с участием 69 пациентов с перинатальной и инфантильной формами ГФФ. Отмечено значительное улучшение рентгенологических и клинических проявлений заболевания у большинства. Эффект сохранялся на протяжении всего 6-летнего периода исследования. Интересно, что у некоторых пациентов оставались рентгенологические изменения, типичные для ГФФ. У этих пациентов отмечались большая тяжесть заболевания и более высокий уровень нейтрализующих антител [27].

Также в 2019 г. опубликованы результаты наблюдения 10 пациентов с перинатальной или инфантильной формой ГФФ, получавших АА на протяжении 7 лет. Было продемонстрировано стойкое улучшение костной минерализации, респираторной функции, роста и психомоторного развития. Терапия в целом хорошо переносилась [28].

Таким образом, к настоящему моменту имеется большой клинический опыт применения АА для лечения перинатальной и инфантильной форм ГФФ. Согласно недавно опубликованным исследованиям лечение подростков

и взрослых также является эффективным и безопасным. Применение АА в старшем возрасте изучалось на примере 19 пациентов с ГФФ 13–66 лет (до 18 лет — 6 человек, 18 лет и старше — 13 человек), 15 из них завершили 5-летний период. Лечение было ассоциировано с большей подвижностью, увеличением мышечной силы и, по мнению пациентов, способствовало большей выносливости. АА в целом хорошо переносилась, наиболее частыми нежелательными явлениями были легкие и умеренные местные реакции [29].

Еще одно из значимых клинических исследований было проведено в Японии, его результаты опубликованы в 2017 г. В исследовании участвовало 13 пациентов: с перинатальной (n=6), инфантильной (n=5), детской (n=1) и взрослой (n=1) формами ГФФ. В период лечения АА наблюдался регресс клинических симптомов ГФФ: ускорение роста и улучшение ростового прогноза, облегчение боли, снижение утомляемости, прекращение или уменьшение преждевременной потери молочных зубов и регресс дыхательной недостаточности [30].

В настоящее время в Российской Федерации, так же как и в Японии, США, Канаде, странах Евросоюза, заместительная ферментная терапия АА успешно используется для лечения ГФФ. Рекомендованная схема применения — 2 мг/кг подкожно 3 раза в неделю либо 1 мг/кг подкожно 6 раз в неделю [1, 10].

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Несмотря на высокую эффективность заместительной терапии АА, продолжается поиск альтернативных вариантов лечения ГФФ [31–34]. Опубликованы статьи, в которых представлены клинические примеры и результаты малочисленных исследований применения у взрослых с ГФФ препаратов рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона и моноклональных антител к склеростину [35].

На фоне применения аналога паратиреоидного гормона терипаратида отмечалось уменьшение болей в костях, повышение уровня маркеров костеобразования, ускорение заживления переломов и увеличение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [31, 32]. В одном из случаев продемонстрирована нестандартная схема введения препарата — через день в дозе 20 мкг на протяжении 4 лет [32]. В другом клиническом наблюдении у пациентки со взрослой формой заболевания в течение 4 лет применения деносумаба диагностированы атипичные переломы бедер, характерные для ГФФ. После установки диагноза ГФФ была назначена терапия терипаратидом, на фоне которой удалось добиться заживления переломов [33].

Интересный случай применения терипаратида был описан у пациента с хронической почечной недостаточностью. Так как до снижения функции почек у пациента не было никаких признаков костного заболевания, ему был назначен алендронат. На фоне терапии препаратом группы бисфосфонатов развилась остеопороз, из-за чего было проведено обследование, молекулярно-генетически подтверждена мутация в гене *ALPL*, прием бисфосфонатов был прекращен. Терапия терипаратидом позволила добиться существенного клинического улучшения, а после пересадки почки отмечено полное излечение костных дефектов [34].

В качестве альтернативного метода лечения ГФФ в настоящее время также исследуется возможность приме-

нения препаратов моноклональных антител к склеростину. Склеростин — белок, продуцируемый остеобlastами. Связываясь с рецепторами на поверхности остеобlastов, он запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящий к подавлению остеогенеза. Учитывая его взаимодействие с хондроцитами, также предполагают его роль в патогенезе остеоартрита. Низкий уровень склеростина типичен для такого заболевания, как склеростеоз, наоборот, характеризующегося высокой МПКТ и низким риском переломов. На основании этих фактов было выдвинуто предположение, что подавление активности склеростина может быть полезно при лечении заболеваний с низкой МПКТ [36]. Опубликованы результаты II фазы исследований препаратов моноклональных антител к склеростину при постменопаузальном остеопорозе [37], несовершенном остеогенезе [38] и ГФФ [35]. В рамках исследования 8 взрослых пациентов с ГФФ получали 3 дозы препарата: 5, 10 и 20 мг/кг вводились внутривенно на 1, 15 и 29-й дни соответственно. На фоне терапии отмечалось повышение концентрации в крови маркеров остеосинтеза и снижение уровня маркеров костной резорбции, а к 85-му дню исследования — повышение МПКТ в поясничном отделе [35].

На сегодняшний день наиболее перспективным направлением считается генная терапия. В 2021 г. были опубликованы результаты работ, в рамках которых на примере мышинной модели тяжелой инфантильной формы ГФФ изучалась эффективность однократного внутримышечного введения адено-ассоциированного вируса, кодирующего ТНСЦФ. Лечение способствовало увеличению продолжительности жизни мышей, нормализации формы и структуры костной ткани без формирования эктопических кальцинатов в почках, аорте, коронарных артериях или головном мозге. Отмечено также улучшение структуры тканей моляров и резцов, сохранность цемента и нормальное прикрепление периодонтальной связки [39, 40].

Показания для назначения заместительной ферментной терапии

Терапия АА одобрена в большинстве стран для пациентов с перинатальной, инфантильной и детской формой ГФФ, так как для этих форм были получены убедительные данные по эффективности и безопасности лечения [1, 10, 41, 42]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям лечение АА может быть рекомендовано пациентам с подтвержденным диагнозом ГФФ при наличии скелетных проявлений и дебютом в детском возрасте [1]. Довольно интересно показания для назначения АА сформулированы в японских клинических рекомендациях: заместительная терапия АА показана пациентам с диагнозом ГФФ и плохим прогнозом; формы заболевания с неплохим прогнозом также имеют относительные показания для назначения АА, так как основные симптомы, например костные изменения и мышечная слабость, могут быть купированы на фоне заместительной терапии [42].

Так как при манифестации ГФФ во взрослом возрасте клинические проявления заболевания обычно значительно легче, в 2017 г. была предпринята попытка сформулировать показания для назначения АА при взрослой форме ГФФ. Предлагается рассматривать вопрос о терапии АА при костно-мышечной боли, инвалидизирующей артропатии или хондрокальцинозе, больших низкотравматических переломах, длительно незаживающих переломах,

необходимости повторных ортопедических хирургических вмешательств, инвалидизирующих функциональных нарушений (например, невозможность самостоятельного передвижения, нарушение походки), низком уровне МПКТ и нефрокальцинозе. Решение о продолжении терапии пациентов со взрослой формой ГФФ, по мнению экспертов, следует пересматривать с интервалами 6–12 мес. с соответствующей оценкой преимуществ и рисков, достижения целей терапии [43].

Наблюдение пациентов, получающих заместительную ферментную терапию

Эффективность заместительной терапии АА оценивается по улучшению клинических и рентгенологических проявлений ГФФ [1, 10]. В 2017 г. были разработаны специальные рекомендации по мониторингу пациентов на фоне терапии АА, включающие перечень лабораторных и инструментальных методов исследования в зависимости от возраста пациента и формы заболевания [44]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям мониторинг должен включать:

- ♦ лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, исследование показателей кальций-фосфорного обмена);
- ♦ рентгенографию черепа, грудной клетки, метафизов длинных трубчатых костей;
- ♦ ультразвуковое исследование почек;
- ♦ электроэнцефалографию (при наличии неврологической симптоматики);
- ♦ компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга;
- ♦ определение функции внешнего дыхания (при наличии медицинских показаний);
- ♦ проведение 6-минутного теста с ходьбой [1, 10].

Пациенту с ГФФ требуются консультации клинического генетика (при установлении диагноза), а также наблюдение стоматолога, детского эндокринолога, отоларинголога или сурдолога, невролога, травматолога-ортопеда, нефролога, офтальмолога, пульмонолога [1, 10].

Заключение

Поражение сразу нескольких органов и систем при ГФФ требует мультидисциплинарного подхода к лечению. Благодаря такому подходу пациент получает высококвалифицированную помощь, а его семья обеспечивается поддержкой. Так как заболевание редкое, более качественная помощь может быть оказана в специализированных медицинских центрах, где имеется опыт лечения подобных пациентов. Если это невозможно из-за удаленности места проживания пациента, рекомендуется рассмотреть возможность дистанционного консультирования членами мультидисциплинарной команды врачей, занимающихся лечением пациента на месте [8].

Современные методы лечения позволяют уменьшить проявления или полностью купировать респираторные нарушения, хронический болевой синдром, костные изменения, мышечную слабость, функциональные ограничения и другие проявления ГФФ, что способствует повышению качества жизни пациентов.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Дефицит лизосомной кислой липазы в практике врача-инфекциониста: клинические наблюдения

К.м.н. В.А. Грешнякова¹, Д.м.н. Л.Г. Горячева^{1,2}, Н.Ю. Макаревская³

¹ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

³КГБУЗ КККЦОМД, Красноярск

РЕЗЮМЕ

В статье представлены клинические наблюдения пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ), протекавшим «под маской» герпетической патологии. Первое наблюдение демонстрирует тяжелую инфантильную форму ДЛКЛ, диагностированную у ребенка с цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией. Во втором случае у ребенка с внутриутробной ЦМВ-инфекцией с поражением печени, не отвечавшего на стандартную терапию, при углубленном обследовании диагностирована фоновая орфанная патология — ДЛКЛ в форме болезни накопления эфиров холестерина (форма ДЛКЛ у детей и взрослых). Назначение патогенетической ферментозаместительной терапии способствовало улучшению самочувствия, прибавке массы тела, уменьшению размеров печени, практически полной нормализации уровня печеночных трансаминаз. В третьем наблюдении показан долгий путь к диагностике ДЛКЛ на фоне персистирующего вируса Эпштейна — Барр и ЦМВ, отвлекавших от поиска первопричины поражения печени. Во всех случаях первым специалистом, столкнувшимся с проявлениями заболевания и заподозрившим наличие наследственной патологии, был инфекционист. Клинические ситуации, описанные в статье, подчеркивают важность повышения уровня осведомленности инфекционистов о данном заболевании. Наглядно продемонстрирована необходимость направления пациентов с нетипичным течением инфекционных поражений печени (особенно в сочетании с атерогенной дислипидемией) на обследование по ДЛКЛ.

Ключевые слова: дефицит лизосомной кислой липазы, орфанные заболевания, гепатит, цитомегаловирус, дислипидемия, холестерин, триглицериды, гиперферментемия.

Для цитирования: Грешнякова В.А., Горячева Л.Г., Макаревская Н.Ю. Дефицит лизосомной кислой липазы в практике врача-инфекциониста: клинические наблюдения. РМЖ. 2022;5:40–45.

ABSTRACT

Lysosomal acid lipase deficiency in the practice of an infectious disease doctor: clinical cases

V.A. Greshnyakova¹, L.G. Goryacheva^{1,2}, N.Yu. Makarevskaya³

¹Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

³Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, Krasnoyarsk

The article presents clinical cases of patients with lysosomal acid lipase deficiency (LALD), which occurred under the guise of herpetic pathology. The first case demonstrates a severe infantile-onset LALD diagnosed in a child with cytomegalovirus (CMV) infection. In the second case, a child with congenital CMV infection with liver damage who did not respond to standard therapy was diagnosed with concurrent orphan pathology — LALD in the form of cholesteryl ester storage disease (in children and adults). The prescription of pathogenetic enzyme replacement therapy contributed to the improvement of well-being, weight gain, reduced liver size, almost complete normalization of hepatic transaminase level. The third case shows a long-term diagnosis of LALD during persistent Epstein — Barr virus and CMV, distracting from the search for the source of liver damage. In all cases, the first specialist who encountered the disease manifestations, while the infectious disease specialist suspected the presence of hereditary pathology. The clinical cases described in the article emphasize the importance of raising the level of awareness concerning infectious diseases. The necessity of patient management with atypical course of infectious liver damage (especially in combination with atherogenic dyslipidemia) is clearly demonstrated for diagnosing the LALD.

Keywords: lysosomal acid lipase deficiency, orphan diseases, hepatitis, cytomegalovirus, dyslipidemia, cholesterol, triglycerides, hyperfermentemia.

For citation: Greshnyakova V.A., Goryacheva L.G., Makarevskaya N.Yu. Lysosomal acid lipase deficiency in the practice of an infectious disease doctor: clinical cases. RMJ. 2022;5:40–45.

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) является редким мультисистемным заболеванием, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение метаболизма липидов [1]. Это аутосомно-рецессивная патология, обусловленная биаллельными патогенными вариантами гена *LIPA*, кодирующего фермент лизосомную кислую липазу (ЛКЛ) (номер в базе OMIM — #278000) [2, 3].

Выделяют две формы заболевания: инфантильную (исторически болезнь Вольмана) и форму ДЛКЛ у детей и взрослых, или болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ). Первая характерна для детей первых месяцев жизни, вторая встречается у детей старшего возраста и взрослых [1–5]. Спектр клинических проявлений обеих форм заболевания весьма разнообразен.

Инфантильная форма ДЛКЛ (болезнь Вольмана) — это редкий тип ДЛКЛ, при котором фермент ЛКЛ отсутству-

ет или его активность составляет менее 1% от нормы [4]. Заболевание характеризуется гепатоспленомегалией, холестазом, фиброзом печени, задержкой развития и мальабсорбцией [1–5]. У 50% пациентов отмечается кальцификация надпочечников [4]. До появления препарата для ферментозаместительной терапии эта форма была летальной, большинство пациентов погибли в возрасте 3–12 мес. [4].

При форме ДЛКЛ у детей и взрослых активность фермента, как правило, находится в диапазоне от 1% до 12% от активности в норме [4]. Эта форма заболевания часто остается нераспознанной. Клинически проявляется увеличением размеров печени со спленомегалией или без нее, повышением уровня печеночных трансаминаз, гиперлипидемией, сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с атеросклерозом. Без лечения приводит к циррозу печени [1–5]. В детском возрасте на первый план, как правило, выходит поражение печени. Патология печени при ДЛКЛ вызвана внутрилизосомным накоплением эфиров холестерина и триглицеридов из-за их нарушенного гидролиза ввиду снижения активности или отсутствия ЛКЛ. В дальнейшем дефицит свободных жирных кислот и свободного холестерина из-за нарушенного гидролиза приводит к активации ГМГ-КоА-редуктазы, синтезу эндогенного холестерина и триглицеридов, а также усилению эндоцитоза холестерина. Этот патологический механизм обуславливает возникновение гиперхолестеринемии и дислипидемии [2, 6].

По данным на январь 2022 г., в Российской Федерации зарегистрировано 49 случаев заболевания. Однако, по расчетам, теоретическая распространенность заболевания в российской популяции может составлять от 1:67 600 до 1:100 000 [6–8]. Таким образом, ожидаемое количество пациентов в нашей стране — от 1400 до 2000 человек. При таких расчетных показателях становится очевидным, что диагноз поставлен лишь единицам, и абсолютное большинство пациентов не получают соответствующей медицинской помощи. При отсутствии лечения прогноз заболевания, независимо от возраста манифестации, неблагоприятный. Столь низкий уровень диагностики связан, в первую очередь, с низким уровнем осведомленности и отсутствием настороженности специалистов в отношении орфанных заболеваний. Наш клинический опыт показывает, что нередко в отсутствие верного диагноза такие пациенты наблюдаются с различными инфекционными патологиями, сменяющими одна другую или трактуемыми как хроническое инфекционное заболевание. А в некоторых случаях острая инфекционная патология может маскировать течение ДЛКЛ. Крайне важно повышать уровень осведомленности врачей-инфекционистов в отношении данной патологии, так как нередко именно инфекционисты первыми сталкиваются с этими пациентами и могут обеспечить своевременную диагностику заболевания, тем самым дав больному шанс на полноценную жизнь.

Представляем клинические наблюдения пациентов с ДЛКЛ, протекавшей «под масками» инфекционных заболеваний.

Клиническое наблюдение 1

Девочка от 2-й беременности, 1-х родов. Первая беременность матери была прервана по медицинским показаниям — пренатально у плода диагностирован синдром Эд-

вардса. Течение данной беременности — с осложнениями, в I триместре перенесла ОРВИ дважды, 3 эпизода *Herpes labialis*; на 36-й неделе — эпизод кишечной инфекции с госпитализацией в стационар. Роды срочные, самостоятельные. Масса ребенка при рождении 4300 г. Период новорожденности: в роддоме потеря массы тела составила 400 г (9,3%), прибавка массы тела за 1-й месяц — 340 г (находилась на грудном вскармливании).

В возрасте 1 мес. при плановом УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия. Осмотрена педиатром, направлена на обследование.

В возрасте 1 мес. 12 дней госпитализирована в инфекционный стационар. При поступлении: жалобы на увеличение размеров живота, бледность. Объективно: кожный покров и слизистые бледные, выраженная венозная сеть на животе, живот значительно увеличен в размерах за счет гепато- и спленомегалии. В клиническом анализе крови: гемоглобин 95 г/л, ретикулоцитоз 35%, уровень эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в норме. В биохимическом анализе крови: повышение содержания АСТ до 225 Ед/л, АЛТ 45 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 1612 Ед/л, уровень билирубина, щелочной фосфатазы в норме. В коагулограмме: снижение протромбинового индекса (ПТИ) до 16%. При этиологическом обследовании выявлен цитомегаловирус (ЦМВ): по данным ПЦР крови ДНК ЦМВ «+», IgM ЦМВ «-», IgG ЦМВ «+». Установлен диагноз: «Врожденная ЦМВ-инфекция с поражением печени». Проведены этиотропная терапия иммуноглобулином человека против ЦМВ № 5, трансфузия свежезамороженной плазмы, назначены викасол, препарат урсодезоксихолевой кислоты. На фоне терапии отмечалась стабилизация состояния, но в динамике наблюдалось нарастание гепатоспленомегалии, преимущественно за счет селезенки, прогрессивное повышение уровня печеночных трансаминаз.

На 15-й день госпитализации (09.09.2019) для дальнейшего обследования и лечения переведена в отделение патологии детей раннего возраста краевой детской больницы. При поступлении состояние девочки тяжелое. Самочувствие нарушено, беспокойна при осмотре, отмечают необильные срыгивания. Гулит мало. Кожный покров бледный, чистый, выражена венозная сеть на животе. Мелкопапулезная сыпь на лице, животе. Периферических отеков нет. Живот значительно увеличен в объеме, при пальпации определяется небольшое вздутие. Край печени плотный, пальпаторно +7 см из-под подреберья. Селезенка выступает на 8–9 см из-под реберного края, плотная. Стул 3–4 раза в сутки, кашицеобразный, желтый. Мочеиспускание свободное. Результаты лабораторного обследования представлены в таблице.

Маркеры вирусных гепатитов В, С, ВИЧ, сифилиса не обнаружены. Сохраняются лабораторные признаки активной ЦМВ-инфекции: в ПЦР крови ДНК ЦМВ «+», $1,8 \times 10^5$ копий/мл, IgM ЦМВ «+», коэффициент позитивности (КП) 11,6, IgG ЦМВ «+», КП 5,9. ДНК вирусов герпеса 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) не обнаружены. Данные УЗИ брюшной полости (09.09.2019): гепатоспленомегалия, структура печени гомогенная, эхогенность обычная. Результаты КТ органов брюшной полости (16.09.2019): печень и селезенка увеличены в размерах, структура сохранена; надпочечники увеличены в размерах, с высокоплотными (до 60 HU) участками, вероятно, последствия кровоизлияний. По данным ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии грудной клет-

Таблица 1. Некоторые лабораторные показатели ребенка (клиническое наблюдение 1)

Показатель	10.09.2019	13.09.2019	17.09.2019	18.09.2019	19.09.2019	23.09.2019
Гемоглобин, г/л	83	85	79	72	85	89
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	220	248	210	161	159	112
АСТ, Ед/л	253	240	501	420	414	828
АЛТ, Ед/л	73	72	128	96	115	155
γ-глутамилтранспептидаза, Ед/л	36	33	124	-	37	-
Аммиак, мкмоль/л	-	-	49,1	-	-	-
Общий белок, г/л	46,7	46,4	47,3	47,2	46,7	50,0
Альбумин, г/л	27,9	27,8	27,2	27,15	25,7	19
ЛДГ, Ед/л	1247,0	1075	2067	2400	1487	2240
Холестерин, ммоль/л	-	-	-	-	3,37	-
Триглицериды, ммоль/л	-	-	-	-	0,5	4,3
Общий билирубин, мкмоль/л	13,7	13,3	10,6	-	16,3	13,2
ПТИ, %	69	-	50	-	80	42
Фибриноген, г/л	1,67	-	1,52	-	1,75	1,94

ки, нейросонографии, фиброгастродуоденоскопии, УЗИ почек — без значимых отклонений.

В лечении получала: интерферон α_{2b} ректально, урсодезоксихолевую кислоту.

Вечером 16.09.2019 ухудшение состояния: лихорадка до фебрильных цифр, нарастание уровня трансаминаз (АСТ 501 Ед/л, АЛТ 128 Ед/л, ЛДГ 2067 Ед/л); в гемограмме снижение уровня гемоглобина (72 г/л), воспалительных изменений нет; в коагулограмме снижение показателей ПТИ, фибриногена. Явного очага инфекции не выявлено (взяты все бактериологические посевы); исследование кала на норо- и ротавирус отрицательно.

Терапия дополнена трансфузией свежесмороженной плазмы, эритроцитарной взвеси, антибактериальным препаратом (цефтриаксон).

С 21.09.2019 состояние ребенка прогрессивно ухудшалось — присоединилась диарея со слизью до 15 раз в сутки; несмотря на проводимую антибактериальную терапию, сохранялась лихорадка; отмечено нарастание гепатоспленомегалии (печень до +8 см, селезенка до +12 см из-под края реберной дуги); нарастание цитолиза (АСТ 896 Ед/л, АЛТ 164 Ед/л, ЛДГ 3240 Ед/л); прогрессивное снижение белково-синтетической функции печени (альбумин 19 г/л, ПТИ 43%); анемия (гемоглобин 70 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты 112×10^9 /л); повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 27 мг/дл (норма <0,5 мг/дл) на фоне нормальных показателей прокальцитонина; повышение уровня триглицеридов до 4,3 ммоль/л, общий холестерин в пределах нормальных значений. По данным УЗИ органов брюшной полости (23.09.2019) сохранялась гепатоспленомегалия, структура печени крупнозернистая в виде «пчелиных» сот, экзогенность повышена.

В лечении добавлен второй антибактериальный препарат из группы аминогликозидов, внутривенные иммуноглобулины, трансфузия свежесмороженной плазмы крови, отмытых эритроцитов по индивидуальному подобию, викасол.

Проведено дополнительное обследование: тандемная масс-спектрометрия — данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального β -окисления не получено. С учетом признаков поражения печени, дислипидемии (повышение уровня триглицеридов), обнаружения участков повышенной плотности в надпочечниках (кальцинаты?) заподозрена болезнь Вольмана. Сухие пятна крови ребенка направлены на исследование уровня ЛКЛ, установлено резкое снижение уровня ЛКЛ до 0,01 нМ/ч/пятно (норма 0,16–1,8 нМ/ч/пятно). Дополнительно проведено генетическое обследование, выявлен клинически значимый вариант с.796G>T в гомозиготном состоянии в гене *LIPA*. Ребенку установлен диагноз: «Дефицит лизосомной кислой липазы, инфантильная форма. Болезнь Вольмана».

Была начата ферментозаместительная терапия препаратом себелипаза альфа, однако вследствие уже необратимых к тому времени полиорганных поражений, несмотря на усилия врачей и всестороннюю медикаментозную поддержку, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось и в возрасте 3 мес. 23 дней наступил летальный исход.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Девочка от 4-й беременности, 1-х родов (2 ЭКО ИКСИ). Течение беременности с осложнениями: в I триместре — угроза прерывания, во II триместре — ОРВИ. Во время беременности диагностирована ЦМВ-инфекция (подробности неизвестны), получила курс интерферона α_{2b} ректально. Роды на 41-й неделе, плановое кесарево сечение. Масса тела при рождении 3450 г, длина тела 50 см. С первого полугодия жизни малые весо-ростовые прибавки (за 1-й месяц — 300 г, за 2-й месяц — 650 г, за 3-й месяц — 800 г, далее за 3 нед. — 470 г). На грудном вскармливании до 1 года. Семейный анамнез не отягощен. Привита в полном объеме. Аллергия на пищевые продукты: молоко, глютен.

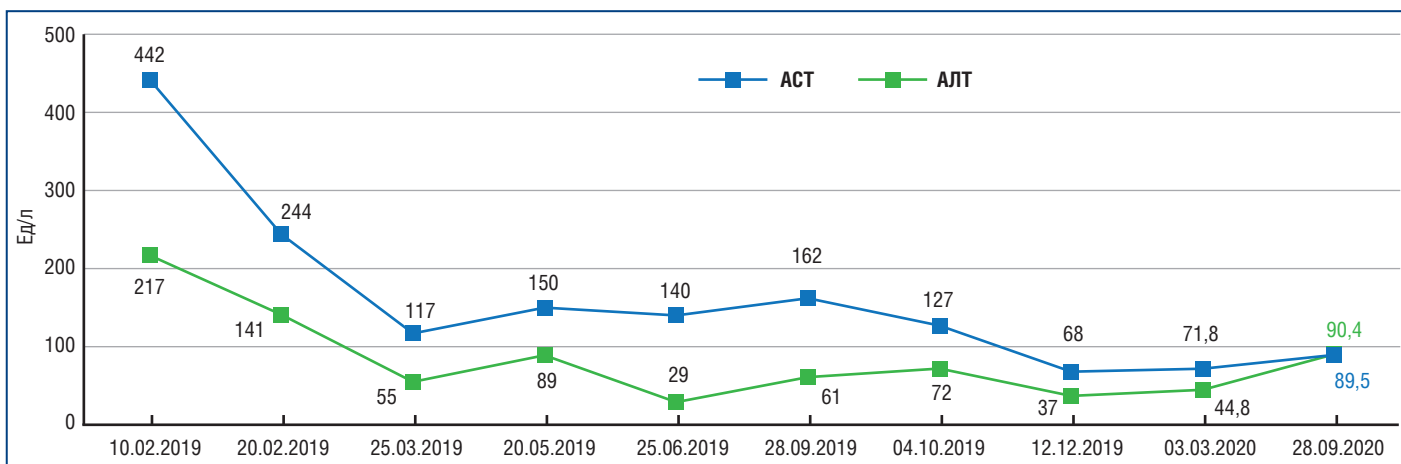


Рисунок. Динамика показателей АЛТ и АСТ у ребенка (клиническое наблюдение 2)

С 2 нед. жизни отмечался пенистый стул, с 1,5 мес. примесь крови в стуле. Была обследована, выявлена пищевая аллергия по данным пробы с дегрануляцией тучных клеток на молоко и глютен. В возрасте 6 мес. госпитализирована с диагнозом: «Острый гастроэнтерит неуточненной этиологии. Реактивный гепатит». В ходе обследования впервые были выявлены IgM, IgG к ЦМВ, повышенный уровень печеночных ферментов АЛТ 202 Ед/л, АСТ 442 Ед/л, в динамике за время госпитализации с уменьшением содержания АЛТ до 191 Ед/л, АСТ до 244 Ед/л. По данным УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия. Выставлен диагноз внутриутробной инфекции (ВУИ) ЦМВ-этиологии с поражением печени и кишечника. Получила курс интерферона α_{2b} ректально. Несмотря на проводимую терапию, сохранялось умеренное повышение содержания АЛТ и АСТ (см. рисунок), разжижение стула.

Ребенка регулярно наблюдали специалисты: в 7 мес. — инфекционист, диагноз: «ВУИ ЦМВ-этиологии с поражением печени и кишечника»; в 9 мес. — гастроэнтеролог, заключение: «Аллергический гастроэнтероколит, нутритивная недостаточность, проявления ПЭП-синдрома мышечной дистонии», инфекционист, диагноз: «ВУИ ЦМВ-этиологии с поражением печени и кишечника». ПЦР крови ДНК ЦМВ «-»; в 10 мес. — инфекционист, диагноз: «ВУИ ЦМВ-этиологии с поражением кишечника, печени. Аллергический гастроэнтерит».

В возрасте 1 год 1 мес. (сентябрь 2019 г.) ребенок экстренно госпитализирован с диагнозом: «Острый ринофарингит. Функциональное расстройство кишечника. Гиперферментемия». Лабораторно отмечалось повышение уровня АСТ до 162 Ед/л, АЛТ до 61 Ед/л. По данным ИФА крови IgM ЦМВ «-», IgG ЦМВ «+». Получила курс гепатопротекторов с положительной динамикой. К декабрю 2019 г. практически полная нормализация уровня печеночных трансаминаз. До октября 2020 г. к специалистом не обращались. Ребенок на жесткой диете с полным исключением глютена и лактозы. Стул неустойчивый: периодически нормальный, периодически разжижен. Уровень АЛТ и АСТ стабильно умеренно повышен (кровь сдают самостоятельно в частных центрах).

В октябре 2020 г. (2 года 2 мес.) обратились на консультацию к инфекционисту ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с жалобами на вялость ребенка, отсутствие интереса к играм, прогулкам; повышение уровня печеночных трансаминаз, плохую прибавку массы тела. При осмотре: рост 81 см, масса тела

10,8 кг. Кожный покров физиологической окраски. Живот увеличен в размерах (окружность живота 50 см), индекс Андронеску (окружность живота / рост $\times 100\%$) 58,8%, что больше рекомендуемой нормы для детей старше 2 лет на 16%. Печень увеличена, плотная, выступает из-под края реберной дуги на 3–3,5 см. Селезенка не увеличена. Стул оформлен, коричнево-желтый, периодически с примесью слизи. При обследовании впервые обнаружена выраженная дислипидемия: уровень холестерина повышен до 10,0 ммоль/л, триглицеридов — до 2,56 ммоль/л, коэффициент атерогенности 7,5. Уровень АЛТ и АСТ повышен до 50 Ед/л и 70 Ед/л соответственно. Результаты ПЦР крови, слюны: ДНК ЦМВ не обнаружена, в моче — обнаружена. ИФА крови: IgM ЦМВ «-», IgG ЦМВ «+», авидность высокая — 89%. При УЗИ органов брюшной полости: увеличение внутрибрюшных лимфоузлов, реактивные изменения печени, умеренная гепатомегалия. Эластография на аппарате Fibrosan — 6,4 кПа, стадия фиброза F1 по Metavir. Заподозрена системная патология обмена липидов. Сухие пятна крови пациента направлены на исследование в ФГБНУ «МГНЦ» (г. Москва), где обнаружено резкое снижение ЛКЛ — 0,02 нМ/ч/пятно (норма 0,16–1,8 нМ/ч/пятно). На основании полученных результатов заподозрен ДЛКЛ. Дополнительно проведенное генетическое обследование выявило делецию экзона 8: c.823_894del72 (p.275_298del24) в гомозиготном состоянии. На основании биохимических и генетических данных установлен диагноз: «Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров холестерина. Фиброз печени F1 по Metavir». С октября 2021 г. с ферментозаместительной целью получает патогенетическую терапию препаратом себелипаза альфа в дозе 1 мг на 1 кг массы тела. Лечение переносит хорошо. При контрольном обследовании (декабрь 2021 г.) отмечено улучшение самочувствия и состояния: повысился аппетит, нормализовался стул, прибавка массы тела составила 3 кг. Уменьшились размеры печени — пальпаторно до +1,5 см от края реберной дуги, селезенка не увеличена. Достигнута практически полная нормализация уровня печеночных трансаминаз (АЛТ 42 Ед/л, АСТ 51 Ед/л), снижение содержания триглицеридов до 1,6 ммоль/л.

Клиническое наблюдение 3

Мальчик от 1-й беременности, 1-х родов. Беременность физиологическая. Роды естественные, на 39–40-й неделе. При рождении: масса тела 3490 г, длина 53 см, оцен-

ка по шкале Апгар 8/8. На естественном вскармливании до 9 мес., прикормы с 7 мес. Физическое и психоэмоциональное развитие по возрасту. Привит на 1-м году по возрасту, далее не прививался (отказ родителей). Наблюдался хирургом: паховая дистофия правого яичка; кардиологом: открытое овальное окно (ООО), дополнительные хорды левого желудочка (ДХЛЖ); ортопедом: плосковальгусная деформация стоп; аллергологом и дерматологом: атопический дерматит, распространенная тяжелая форма, непрерывно-рецидивирующее течение. ОРВИ — нечасто, 3–4 раза в год. Семейный анамнез не отягощен.

В возрасте 2 лет 3 мес. (в декабре 2010 г.) мать заметила увеличение затылочных лимфатических узлов, по поводу чего обратилась к педиатру. При осмотре впервые обнаружено увеличение печени. Обследование не назначено. В марте 2011 г., в 2 года 6 мес., консультирован в дневном стационаре инфекционного профиля. При осмотре обращало на себя внимание значительное увеличение размеров живота, пальпаторно увеличение печени +8–10 см, селезенки до +5 см. Лабораторно: явления цитолиза (АЛТ 110 Ед/л, АСТ 90 Ед/л), признаков холестаза нет, билирубин в норме; дислипидемия с повышением уровня холестерина до 6,2 ммоль/л, ЛПНП до 3,47 ммоль/л (норма <3,3 ммоль/л), триглицеридов до 5,2 ммоль/л (норма <1,7 ммоль/л), снижением уровня ЛПВП до 0,52 ммоль/л (норма 0,4–1,55 ммоль/л). Признаков нарушения белково-синтетической функции печени нет. Результаты клинического анализа крови, общего анализа мочи, копрограмма в норме. При ИФА крови IgM ЦМВ «+», IgG ЦМВ «-», IgM ВЭБ «+», IgG ВЭБ «-»; ПЦР крови ДНК ВЭБ «+», ДНК ЦМВ «-». По результатам обследования исключены вирусные гепатиты А, В, С, аутоиммунный гепатит, нарушения обмена меди и железа. При УЗИ брюшной полости: печень +8 см, структура неоднородная, эхогенность умеренно повышена, селезенка +6 см, внутрибрюшные лимфоузлы не увеличены. Диагноз: «Смешанная герпетическая инфекция с поражением печени».

В терапии получил реамберин внутривенно, ацикловир и урсодезоксихолевую кислоту. В динамике отмечено некоторое уменьшение гепатоспленомегалии (печень +5 см, селезенка +3 см), явлений цитолиза (АЛТ 51 Ед/л, АСТ 55 Ед/л). В мае — июне 2011 г. проходил плановое обследование в дневном стационаре педиатрического профиля. При обследовании: клинический анализ крови без патологии, в биохимическом анализе крови явления цитолиза: АЛТ 71 Ед/л, АСТ 67 Ед/л; креатинфосфокиназа, глюкоза, СРБ, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, лактатдегидрогеназа, общий билирубин, креатинин, мочевины, кальций, натрий, фосфор, калий, железо — норма. Дислипидемия: холестерин 5,89 ммоль/л (0–5,2), ЛПНП 4,13 ммоль/л (2,59–4,12), ЛПВП 0,67 ммоль/л (1,15–1,68), триглицериды 2,95 (0–2,30), коэффициент атерогенности 7,7. Альфа-фетопротейн — норма. Энзимодиагностика болезни Гоше (ФГБНУ «МГНЦ»): уровни β -D-галактозидазы, β -D-глюкозидазы, хитотриозидазы в пределах нормы. Болезнь Гоше исключена. УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия (печень +3 см, селезенка +2 см); реактивные изменения поджелудочной железы. УЗИ почек без патологии. ЭКГ — норма. ЭХОКГ — ООО, ДХЛЖ без нарушения гемодинамики. Диагноз: «Атопический дерматит, распространенная форма, непрерывно-рецидивирующее течение. Хроническая герпетическая

инфекция ВЭБ + ЦМВ, персистирующее течение. Гепатоспленомегалия. Гиперлипидемия. Малые аномалии сердца: открытое овальное окно, дополнительные хорды левого желудочка».

С 2011 г. по 2016 г. не обследован. На строгой диете с исключением облигатных аллергенов, коровьего молока, жирного, жареного, острого, копченого, пряного.

В феврале 2016 г. (7 лет 5 мес.) — плановая консультация инфекциониста. Жалоб активно не предъявлял. Сохранялась гепатоспленомегалия, повышение уровня АЛТ и АСТ (точные цифры не приведены). Fibroscan — 6,7 кПа (F1 по Metavir). К этому моменту в России появилась возможность обследования на ДЛКЛ. С учетом длительной дислипидемии и признаков фиброза печени принято решение исключить ДЛКЛ. Сухие пятна крови направлены на исследование в ФГБНУ «МГНЦ». Результаты анализа от 25.02.2016: ЛКЛ — 0,01 нМ/ч/пятно (0,3–3,0), обнаружена однонуклеотидная замена NM_000235.3:c.796G>T (p.G266*) и однонуклеотидная замена NM_000235.3:c.894G>A, в гетерозиготном состоянии. Ребенку подтвержден диагноз ДЛКЛ. Предложена заместительная терапия, от которой родители категорически отказались.

Следующая консультация проведена в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в ноябре 2018 г. (10 лет 2 мес.). Обратились самостоятельно для планового обследования по поводу обнаруженных ранее изменений со стороны печени. Со слов родителей, ребенок на постоянной строжайшей диете, постоянно получает препараты урсодезоксихолевой кислоты, периодически курсы эссенциальных фосфолипидов. Уровни печеночных трансаминаз — в пределах 1,5 норм, уровень холестерина — в пределах от 6,9 до 9 ммоль/л. Содержание ЛПНП стабильно значительно повышено, ЛПВП — снижено. Респираторными заболеваниями болеет редко, в 9 лет перенес стрептококковую инфекцию. При осмотре: состояние удовлетворительное, пониженного питания, подкожно-жировой слой истончен. Рост 139 см, масса тела 29,7 кг, ИМТ 15,4 кг/м². Кожный покров чистый, суховат, с участками шелушения, особенно интенсивного в области локтевых сгибов, следы от расчесов. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы без патологии. Печень при пальпации плотная, +3–4 см от края реберной дуги, селезенка плотная, +3–4 см. По данным УЗИ: гепатомегалия до +3 см, диффузные изменения печени, спленомегалия до +3 см. Эластография печени на аппарате Fibroscan: средняя эластичность печени — 6,9 кПа (F1 по Metavir). Биохимический анализ крови от 22.09.2018: АЛТ 54 Ед/л, АСТ 54 Ед/л, холестерин 6,95 ммоль/л, ЛПНП 5,55 ммоль/л, ЛПОНП 1,09 ммоль/л, триглицериды 2,38 ммоль/л, ЛПВП 0,46 ммоль/л (норма 1,03–1,55 ммоль/л). Ввиду сомнений родителей в корректности установленного диагноза ДЛКЛ и отказа от заместительной терапии проведено повторное обследование ребенка и родителей на предмет ДЛКЛ. Результаты анализа от 28.11.2018 (ФГАОУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России): ребенок: уровень ЛКЛ в сухих пятнах крови резко снижен — 0,007 нМ/ч/пятно (норма >0,07 нМ/ч/пятно), выявлена мутация с.796G>T в гетерозиготном состоянии и мутация с.894G>A в гетерозиготном состоянии в гене *LIPA*; мать: уровень ЛКЛ в пределах нормы — 0,207 нМ/ч/пятно, выявлена мутация с.796G>T в гетерозиготном состоянии в гене *LIPA*; отец: уровень ЛКЛ в пределах референсных значений, однако показатели близки к нижней границе нормы — 0,076 нМ/ч/пятно, выявлена мутация с.894G>A в гетерозиготном со-

стоянии в гене *LIPA*. Диагноз ДЛКЛ повторно подтвержден и не вызывает сомнений. Однако, несмотря на неоднократные беседы с разъяснениями необходимости заместительной терапии, угрозы осложнений и потенциального риска для жизни, от заместительной терапии родители отказываются. Наличие заболевания у ребенка не признают.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные клинические наблюдения отличаются по течению заболевания, срокам его развития и диагностики. Однако во всех трех случаях первыми специалистами, столкнувшимися с признаками ДЛКЛ, были инфекционисты. И в двух из трех случаев диагностировали ДЛКЛ именно они. В доступной нам литературе не встретилось подобных случаев диагностики инфекционистами ДЛКЛ у пациентов с ВЭБ- и/или ЦМВ-инфекцией в анамнезе.

Первое наблюдение является ярким примером развития инфантильной формы ДЛКЛ. У ребенка была диагностирована ЦМВ-инфекция. Данный диагноз не вызывал сомнений, и ребенок получал все необходимое лечение в полном объеме. Однако за «ширмой» ЦМВ-инфекции скрывалась инкурабельная наследственная патология — ДЛКЛ.

Второе клиническое наблюдение имеет некоторое сходство с первым. Ребенок аналогично переносил ЦМВ-инфекцию, на фоне которой диагностировано поражение печени. Однако, несмотря на ранний дебют заболевания, в этой ситуации мы столкнулись с другой формой ДЛКЛ, характерной для детей старшего возраста и взрослых, — БНЭХ. Девочка только начала заместительную терапию, но уже заметна значительная положительная динамика. Своевременная диагностика и начало лечения способствуют нормализации физического развития, самочувствия ребенка и позволяют предупредить формирование осложнений.

Третий пример наглядно демонстрирует медленное, но прогрессивное течение БНЭХ. Несмотря на отсутствие жалоб у родителей и ребенка, имеют место прогрессирующий фиброз печени и постоянная атерогенная дислипидемия. До момента постановки диагноза считалось, что у пациента хроническая герпетическая инфекция с поражением печени в структуре заболевания. С учетом персистенции ВЭБ и ЦМВ в крови данный диагноз нельзя назвать ошибочным, однако первопричиной поражения печени стала недиагностированная сразу орфанная патология.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термин «орфанные заболевания» произошел от английского слова *orphan* — «сирота». И действительно, пациенты с такими заболеваниями часто чувствуют себя «отринутыми» и «потерянными» в мире здравоохранения. Ввиду ма-

лой распространенности этих заболеваний и низкой информированности врачей пациентам зачастую приходится пройти множество исследований и встретиться со множеством специалистов, прежде чем им будет установлен верный диагноз. По данным канадского Фонда редких заболеваний, в среднем на постановку диагноза редкого заболевания уходит 5 лет [9].

Приведенные в статье данные наглядно демонстрируют, насколько важна настороженность в отношении ДЛКЛ всех специалистов, даже таких узких, как инфекционисты. Ввиду мультисистемности заболевания столкнуться с ним может врач любой специальности. В случае необычного течения заболевания, отсутствия эффекта от проводимой терапии и в любых других ситуациях, не соответствующих стандартному представлению о заболевании, необходимо иметь в виду орфанную патологию. Повышение уровня холестерина и триглицеридов у пациентов детского возраста с поражениями печени любой этиологии, в том числе инфекционной, должно насторожить специалиста в отношении ДЛКЛ. Своевременная диагностика позволит дать шанс пациентам на полноценную жизнь, предотвратить формирование инвалидизирующих последствий, а в некоторых случаях даже сохранить жизнь.

Литература

1. Wilson D.P., Patni N. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2020 Jan 18. PMID: 27809430.
2. Pritchard A.B., Strong A., Ficicioglu C. Persistent dyslipidemia in treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):58. DOI: 10.1186/s13023-020-1328-6.
3. Lysosomal acid lipase deficiency (Electronic resource.) URL: <https://www.omim.org/entry/278000?search=278000&highlight=278000> (access date: 29.03.2022).
4. Bernstein D.L., Hulkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58:1230–1243. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.014.
5. Tebani A., Sudrié-Arnaud B., Boudabous H. et al. Large-scale screening of lipase acid deficiency in at risk population. *Clin Chim Acta.* 2021;519:64–69. DOI: 10.1016/j.cca.2021.04.005.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. *Педиатрическая фармакология.* 2016;13(3):239–243. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S. et al. Deficiency of Lysosomal Acid Lipase: Clinical Recommendations for Child Health Care Delivery. *Pediatric pharmacology.* 2016;13(3):239–243 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1573.
7. Федяков М.А., Барбитов Ю.А., Серебрякова Е.А. и др. Исследование частоты встречаемости дефицита лизосомной кислой липазы в российской популяции. *Педиатрическая фармакология.* 2018;15(2):184–185. [Fedyakov M.A., Barbitov Yu.A., Serebryakova E.A. et al. The Incidence of Lysosomal Acid Lipase Deficiency in the Russian Population. *Pediatric pharmacology.* 2018;15(2):184–185 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1876.
8. Каменец Е.А., Печатникова Н.Л., Какаулина В.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология. *Медицинская генетика.* 2019;18(8):3–16. [Kamenets E.A., Pechatnikova N.L., Kakaulina V.S. et al. Lysosome acid lipase deficiency in Russian patients: molecular characteristic and epidemiology. *Medical Genetics.* 2019;18(8):3–16 (in Russ.)]. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.08.3-16.
9. Rare disease foundation. (Electronic resource.) URL: <https://rarediseasefoundation.org/pages/about-us> (access date: 29.03.2022).

Внутрибрюшная гипертензия у детей в периоперационном периоде при операциях на брюшной полости

Профессор Б.Д. Бабаев^{1,2}, профессор Ю.Ю. Соколов^{1,2}, Г.В. Смирнов², И.В. Турищев², З.Т. Кумалагова², Ю.А. Гвоздев²

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», Москва

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен проблемам внутрибрюшной гипертензии и изменениям внутрибрюшного давления (ВБД) при операциях на брюшной полости у детей. В статье рассмотрены исторические аспекты формирования понятий ВБД, абдоминально-перфузионного давления, интраабдоминальной гипертензии, синдрома абдоминальной гипертензии. Обозначены патофизиологические механизмы влияния интраабдоминальной гипертензии на различные системы. Описано текущее состояние проблемы, дискутабельность физиологических и патофизиологических показателей у детей. Особо отмечено недостаточное число исследований по данной тематике у пациентов детского возраста, связанное с отсутствием единого подхода к измерению давления, а также специализированных расходных материалов. Подчеркивается значимость периоперационного контроля абдоминально-перфузионного давления и его влияния на исходы у детей, перенесших оперативные вмешательства на брюшной полости. Важность и целесообразность глубокого изучения проблемы интраабдоминальной гипертензии у детей обоснованы использованием показателя ВБД у взрослых пациентов, перенесших операции на органах брюшной полости, как предиктора и признака развития тяжелых осложнений. Обозначены возможные направления последующих исследований в данной области.

Ключевые слова: внутрибрюшное давление, дети, абдоминально-перфузионное давление, интраабдоминальная гипертензия, абдоминальная хирургия, перитонит.

Для цитирования: Бабаев Б.Д., Соколов Ю.Ю., Смирнов Г.В. и др. Внутрибрюшная гипертензия у детей в периоперационном периоде при операциях на брюшной полости. РМЖ. 2022;5:46–48.

ABSTRACT

Intra-abdominal hypertension in the perioperative period during abdominal surgery in children

B.D. Babaev^{1,2}, Yu.Yu. Sokolov^{1,2}, G.V. Smirnov², I.V. Turishchev², Z.T. Kumalagova², Yu.A. Gvozdev²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

²St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow

The review is devoted to the problems of intra-abdominal hypertension and changes in intra-abdominal pressure (IAP) during abdominal surgery in children. The article discusses the historical aspects concerning the concepts formation of IAP, abdominal perfusion pressure, intra-abdominal hypertension, and abdominal compartment syndrome. It also indicates the pathophysiological mechanisms of the intra-abdominal hypertension effect on various systems. The current state of the problem, the discutability of physiological and pathophysiological indicators in children are described. Due to the lack of a unified approach to the pressure measuring, as well as specialized consumables, there is an insufficient number of studies on this topic in pediatric patients. The importance of perioperative control of abdominal perfusion pressure and its effect on outcomes in children who underwent abdominal surgery is emphasized. The importance and expediency of in-depth study concerning the problem of intra-abdominal hypertension in children are justified by the use of the IAP index in adult patients who have undergone abdominal surgery as a predictor and a sign of severe complications. The article outlines the possible directions of further research in this area.

Keywords: intra-abdominal pressure, children, abdominal perfusion pressure, intra-abdominal hypertension, abdominal surgery, peritonitis.

For citation: Babaev B.D., Sokolov Yu.Yu., Smirnov G.V. et al. Intra-abdominal hypertension in the perioperative period during abdominal surgery in children. RMJ. 2022;5:46–48.

ВВЕДЕНИЕ

Брюшная полость человека имеет характеристики закрытой полости с жесткими (ребра, позвоночник, таз) и гибкими (брюшная стенка, диафрагма) стенками и жидкостным содержимым. Именно поэтому любые изменения состояния мягкотканых компонентов и брюшной стенки могут приводить к изменению давления в других органах этой полости и, следовательно, обуславливать нарушения функции сердечно-сосудистой, мочевыделительной,

дыхательной, гепатобилиарной, нервной системы, а также изменения со стороны ЖКТ [1].

Операции на брюшной полости сопряжены с риском большого числа осложнений, в том числе с нарушением моторики кишечника, несостоятельностью анастомозов, развитием перитонита. Контроль внутрибрюшного давления (ВБД) в комплексе с другими методиками позволяет оценивать эффективность лечения, раньше диагностировать развитие осложнений [2, 3].

ФОРМИРОВАНИЕ ПОНЯТИЯ ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Первые исследования показателей ВБД начались еще в XIX в.: Magey в 1863 г. и Burt в 1870 г. опубликовали работы, в которых описывали связь дыхания с колебаниями ВБД [4]. В 1876 г. Wendt описал отрицательное влияние внутрибрюшной гипертензии на функцию почек. Одной из первых экспериментальных работ по данной тематике стала работа Н. Emerson, выполненная в 1911 г. [1]. В ходе исследования автор пришел к выводу, что введение жидкости или газа в брюшную полость сопровождается повышением давления в ней, и продемонстрировал развитие полиорганной недостаточности с последующей гибелью животных при повышении ВБД до 20–30 мм рт. ст. Большинство последующих исследований имели описательный характер — исследователи сообщали о гибели пациентов от полиорганной недостаточности при раннем глухом ушивании брюшной полости при тяжелой травме живота.

Важную роль в развитии дальнейших исследований сыграло появление лапароскопической методики операций в 1960-х годах. Эффекты от чрезмерного нагнетания давления в брюшной полости во время наложения пневмоперитонеума были отмечены еще в первых экспериментальных работах, что потребовало подбора оптимального безопасного уровня давления [5–7].

Одним из препятствий к полноценному распространению методики являлось отсутствие стандартизации в методике измерения ВБД. К середине XX в. были выделены 2 основные группы методов измерения ВБД.

Прямые методы — инвазивное определение давления непосредственно в брюшной полости с помощью внутрибрюшного катетера с датчиком. Первым такой метод предложил в 1931 г. R.H. Overholt [8].

Непрямые методы — косвенное исследование давления в брюшной полости с использованием стенок других органов и систем как мембраны: измерение давления в мочевом пузыре, желудке, прямой кишке, матке, нижней полой вене, дыхательных путях [9].

Решающими стали исследования Kron и Iberti, которые разработали более простой метод измерения ВБД через мочевой пузырь, впоследствии ставший «золотым стандартом» для всех будущих исследований [10]. На момент написания настоящего обзора нормальным ВБД считается установившееся давление в брюшной полости, которое составляет примерно 5 мм рт. ст. и несколько увеличивается и снижается при дыхании.

В дальнейшем на основе понятия ВБД сформировалось несколько более практических понятий.

Абдоминально-перфузионное давление — разница между средним артериальным давлением и ВБД. Данный показатель схож с показателем церебрально-перфузионного давления, активно используемым в нейрохирургии и характеризующим уровень кровоснабжения тканей головного мозга. По аналогии абдоминально-перфузионное давление характеризует перфузию тканей брюшной полости и связано с локальной ишемией. Нормальные значения для взрослых пациентов — более 60 мм рт. ст.

Интраабдоминальная гипертензия — это устойчивое повышение ВБД до 12 мм рт. ст. и более, которое регистрируется как минимум при 3 стандартных измерениях с интервалом в 4–6 ч. В свою очередь подразделяется на 4 степени: 1-я степень характеризуется внутрипузырным давлением

от 12 до 15 мм рт. ст., 2-я степень — 16–20 мм рт. ст., 3-я степень — 21–25 мм рт. ст., 4-я степень — более 25 мм рт. ст.

Синдром абдоминальной гипертензии — это стойкое повышение ВБД более 20 мм рт. ст. (с абдоминально-перфузионным давлением <60 мм рт. ст. или без него), которое ассоциируется с манифестацией органной недостаточности/дисфункции.

Значительную роль в формировании этих понятий сыграло появление Всемирного общества по синдрому интраабдоминальной гипертензии (WSACS), которое существует по настоящее время и периодически проводит согласительные конференции по своей тематике, выпускает рекомендации [11–13].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ

Влияние на сердечно-сосудистую систему. Одним из первых описал ухудшение гемодинамики на фоне увеличения ВБД Н. Quinke в 1878 г. [14]. Дальнейшие исследования выявили следующий механизм: кровеносные сосуды брюшной полости, в частности нижняя полая вена, частично или полностью пережимаются окружающими органами и тканями, что ухудшает венозный отток и снижает преднагрузку [15–17].

Влияние на дыхательную систему. Повышенное ВБД приводит к уменьшению объема грудной клетки за счет смещения купола диафрагмы. Это обуславливает уменьшение дыхательного объема, ухудшение газообмена, спадение альвеол и повышает риск ателектазов. Таким образом, значимая внутрибрюшная гипертензия резко снижает эффективность дыхания [18, 19].

Влияние на мочевыделительную систему. Механическое сдавление почечной паренхимы извне при повышенном ВБД ухудшает почечный кровоток, что способствует развитию почечной недостаточности. По данным некоторых экспериментальных исследований, уже при 1-й степени внутрибрюшной гипертензии наблюдается двукратное снижение скорости диуреза [20], а повышение ВБД более 30 мм рт. ст. почти всегда приводит к полной анурии [21].

Влияние на гепатобилиарную систему. Механическая компрессия печени нарушает печеночный портальный кровоток, а также ухудшает метаболизм на микроциркуляторном уровне, вплоть до ухудшения усвоения глюкозы.

Влияние на ЦНС. Следствием интраабдоминальной гипертензии является значительное снижение церебрального и спинномозгового перфузионного давления с последующим увеличением уровня маркеров ишемии ЦНС [22].

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВБД У ДЕТЕЙ

Проблема повышенного ВБД у детей изучена меньше, чем у взрослых пациентов, однако является столь же актуальной. Вероятнее всего, это связано с тем, что до настоящего момента не все физиологические показатели, затронутые в нашем обзоре, стандартизированы для детского возраста. Это продиктовано малым числом исследований и отсутствием в них единого подхода к измерению давления [23], а также отсутствием специализированных расходных материалов — уреометры, применяемые для прикроватного измерения ВБД, являются более подходящими для взрослых пациентов в связи с их объемом и градуировкой.

В случае со взрослыми пациентами методика измерения стандартизирована — общепринятым является измерение давления в мочевом пузыре с предварительным введением в него 25–50 мл стерильного физиологического раствора [24]. За нулевую отметку при измерении указанным способом принимают среднюю подмышечную линию, а полученные данные приводятся в миллиметрах ртутного столба [9]. Положение больного в момент измерения должно быть строго горизонтальным на спине.

Для детей наиболее распространенная методика изменена следующим образом: объем вводимого в мочевой пузырь стерильного физиологического раствора определяется из расчета 1 мл на 1 кг массы тела ребенка [25, 26].

Нормальные показатели ВБД здоровых детей, включая новорожденных, как правило, несущественно отличаются от показателей взрослых и составляют около 5 мм рт. ст. [27, 28].

Данные различных исследователей о развитии синдрома интраабдоминальной гипертензии у новорожденных противоречивы. По свидетельству одних авторов, необходимо ориентироваться на цифры ВБД около 20 мм рт. ст. В частности, М. Olisevich et al. [29] выпустили работу по мониторингу ВБД во время операций у 42 новорожденных с пороками брюшной стенки и пришли к выводу, что превышение уровня ВБД 20 мм рт. ст. связано с критическим увеличением частоты осложнений [26]. В то же время другие исследователи говорят о развитии интраабдоминальной гипертензии и синдрома интраабдоминальной гипертензии у новорожденных детей при значительно меньшем давлении в брюшной полости — 10–15 мм рт. ст. [30].

ИЗМЕРЕНИЕ ВБД В ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ И АНЕСТЕЗИОЛОГИИ–РЕАНИМАТОЛОГИИ

По данным опроса немецких реаниматологов педиатрического профиля, только около 20% врачей рутинно измеряют ВБД [31].

Наиболее часто измерение ВБД проводится интраоперационно у детей с гастрошизисом и омфалоцеле для принятия решения об объеме погружаемых органов и тканей [12]. Однако высокая прогностическая и диагностическая эффективность данной процедуры как предиктора и признака развития тяжелых осложнений позволяет предлагать ее к использованию при гораздо более широком диапазоне показаний. Показатели ВБД могут быть использованы как один из маркеров уменьшения явлений пареза кишечника, критерий риска развития несостоятельности анастомозов, критерий риска развития бактериальной транслокации и сепсиса, один из признаков перфорации полого органа [22, 32–35].

Исследованиям изменения ВБД при развитии перитонита во взрослой хирургии посвящено довольно большое количество работ [31, 36]. По данным литературы [31, 37], перитонит приводит к развитию внутрибрюшной гипертензии в 64% случаев. При таком сочетании осложнений летальность на фоне лечения достигает 42–68%, а без лечения — 100%.

В детской хирургии количество подобных работ ограничено.

В качестве примера качественной практической работы можно привести статью Р. Deindl et al. [38], в которой продемонстрирована эффективность измерения ВБД у детей после трансплантации печени. Выявлена связь между по-

вышением ВБД и скрытым болевым синдромом у пациента, что позволило оптимизировать анальгетическую терапию и получить обратный результат в виде снижения интраабдоминальной гипертензии. На фоне нормализации ВБД у больных отмечалось улучшение спланхнологического кровотока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные работы открывают широкое поле для изучения вопросов ВБД, синдрома интраабдоминальной гипертензии, абдоминально-перфузионного давления у детей, перенесших операции на брюшной полости. К спектру вопросов, которые особенно актуальны, можно отнести:

- ♦ уточнение показателей нормального ВБД для разных возрастных периодов;
- ♦ измерение ВБД при различных операциях на брюшной полости в случае неосложненного течения послеоперационного периода;
- ♦ изменение цифр ВБД при развитии перитонита у детей;
- ♦ связь динамики изменения абдоминально-перфузионного давления и других показателей восстановления пассажа по ЖКТ в раннем послеоперационном периоде.

Литература

1. Emerson H. Intra-abdominal pressures. Arch Intern Med (Chic). 1911;7(6):754–784. DOI: 10.1001/archinte.1911.00060060036002.
2. Забелин М.В. Синдром внутрибрюшной гипертензии в неотложной абдоминальной хирургии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. [Zabelin M.V. Syndrome of intra-abdominal hypertension in emergency abdominal surgery: thesis. M., 2010 (in Russ.).]
3. Kaussen T., Steinau G., Srinivasan P.K. et al. Recognition and management of abdominal compartment syndrome among German pediatric intensivists: results of a national survey. Ann Intensive Care. 2012;2 Suppl 1(Suppl 1):S8. DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S8.
4. Coombs H. The mechanism of the regulation of intra-abdominal pressure. Am J Physiol. 1922;61:159–170. DOI: 10.1152/AJPLEGACY.1922.61.1.159.
5. Палащенко Е.Н. Влияние на гемодинамику организма повышенного внутрибрюшного давления. М.: Медицина; 1977. [Palashchenko Ye.N. Influence on the hemodynamics of the body of increased intra-abdominal pressure. M.: Meditsina; 1977 (in Russ.).]
6. Caldwell C.B., Ricotta J.J. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. J Surg Res. 1987;43(1):14–20. DOI: 10.1016/0022-4804(87)90041-2.
7. Schmandra T.C., Kim Z.G., Gutt C.N. Effect of insufflation gas and intraabdominal pressure on portal venous flow during pneumoperitoneum in the rat. Surg Endosc. 2001;15(4):405–408. DOI: 10.1007/s004640000331.
8. Overholt R.H. Intraperitoneal Pressure. Arch Surg. 1931;22:601–703. DOI: 10.1001/archsurg.1931.01160050002001.
9. Malbrain M.L., Cheatham M.L., Kirkpatrick A. et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. Intensive Care Med. 2006;32(11):1722–1732. DOI: 10.1007/s00134-006-0349-5.
10. Kron I.L., Harman P.K., Nolan S.P. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. Ann Surg. 1984;199(1):28–30. DOI: 10.1097/00000658-198401000-00005.
11. Cheatham M.L., Ivatury R.R., Malbrain M.L., Sugrue M. Epilogue: Options and challenges for the future. In: Abdominal Compartment Syndrome. Ivatury R., Cheatham M., Malbrain M., Sugrue M., eds. Landes Bioscience: Georgetown; 2006: 295–302.
12. Marinis A., Argyra E., Lykoudis P. et al. Ischemia as a possible effect of increased intra-abdominal pressure on central nervous system cytokines, lactate and perfusion pressures. Crit Care. 2010;14(2):R31. DOI: 10.1186/cc8908.
13. Cheatham M.L., Malbrain M.L., Kirkpatrick A. et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. Intensive Care Med. 2007;33(6):951–962. DOI: 10.1007/s00134-007-0592-4.
14. Quincke H. Ueber den Druck in Transsudaten. Arch für klin Med. 1878;21:453–468. Corpus ID: 68440407.
15. Kuntscher M.V., Germann G., Hartmann B. Correlations between cardiac output, stroke volume, central venous pressure, intraabdominal pressure and total circulating blood volume in resuscitation of major burns. Resuscitation. 2006;70(1):37–43. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2005.12.001.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в точном соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и в переводе на английский язык. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

Пример оформления ссылки на статью в журнале:

Иностранный:

Taghavi S.A., Bazarganipour F., Allan H. et al. Pelvic floor dysfunction and polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil.* 2017;20(4):262–267.

Русскоязычный:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625. [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), то следует помещать в списке литературы фамилии первых трех авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов 4 и менее, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на **книгу** следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания.

Иностранный:

Ringsven M.K., Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses.* 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Русскоязычный:

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevsky S.R. Myocarditis: modern approaches to diagnosis and treatment. M.: Media Sphere; 2008 (in Russ.).]

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или DOI), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием DOI без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку DOI позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов (Электронный ресурс).

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Голубов К.Э., Смирнова А.Ф., Котлубей Г.В. Диагностика и лечение больных с аденовирусным кератоконъюнктивитом. (Электронный ресурс). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (дата обращения: 20.12.2018). [Golubov K.E., Smirnova A.F., Kotlubey G.V. Diagnosis and treatment of patients with adenoviral keratoconjunctivitis. (Electronic resource). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (access date: 12.20.2018) (in Russ.).]

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариальности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru



СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по заболеваниям всех
органов и систем у детей и взрослых.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!